

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 144

LES
CORTICO-SURRÉNALOMES
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique (Professeur R. DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 26 juillet 1939

PAR

Guy-Herbert-Henry HOUEL

Élève du Service de Santé de la Marine
Ancien préparateur à la Faculté

Né à MÉDÉA (Alger), le 22 novembre 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. DAMADE, professeur	Président.
		JEANNENEY, professeur	Juges
		CHARRIER, agrégé	
		DE GRAILLY, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1939

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 144

LES
CORTICO-SURRENALOMES
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique (Professeur R. DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 26 juillet 1939

PAR

Guy-Herbert-Henry HOUEL

Élève du Service de Santé de la Marine

Ancien préparateur à la Faculté

Né à MÉDÉA (Alger), le 22 novembre 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. DAMADE, professeur	Président.
		JEANNENEY, professeur	Juges
		CHARRIER, agrégé	
		DE GRAILLY, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

MM.

Clinique médicale	MAURIAC.
id.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité méd.	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.

MM.

Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOËUF.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.

Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.
id.	DELMAS-MARSALET.
id.	DE GRAILLY.
id.	FONTAN.
id.	BROUSTET.
id.	DERVILLEE.
id.	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.

MM.

Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	MASSÉ.
id.	DARGET.
id.	N.
Obstétrique	RIVIÈRE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.

Médecine opératoire	JEANNENEY.
Accouchements	RIVIÈRE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Puériculture	FAUGÈRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.

MM.

Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Physique médicale et pharmaceut. que	AURIAC.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	PETITEAU.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON AMI

LE DOCTEUR LE GUÉNÉDAL

Médecin des Troupes coloniales.

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE LA PROMOTION « LE DANTEC »

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY

*Médecin des Hôpitaux,
Chef des travaux d'Anatomie pathologique.*

Qui nous a initié à l'anatomie pathologique. Nous le remercions de son enseignement et de sa grande bonté, qui nous permit de travailler au laboratoire d'anatomie pathologique dans une atmosphère toujours sereine et paternelle.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre.*

A NOTE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DAMADE

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur de la présider; nous le remercions vivement de nous avoir guidé dans ce travail et de nous avoir prodigué ses conseils éclairés et bienveillants.

Ce fut toujours pour nous un plaisir de l'assister dans ses cours magistraux à la Faculté, et grâce à lui nous emporterons le meilleur souvenir de notre séjour au laboratoire d'anatomie pathologique.

LES CORTICO-SURRÉNALOMES

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

AVANT-PROPOS

« L'association étroite de l'anatomie pathologique avec la clinique en fait une discipline très vivante indispensable à votre formation médicale, la plus élevée comme la plus utilitaire. »

(Prof. DAMADE, Leçon inaugurale
du 12 mai 1938.)

Le point de départ de notre travail a été l'observation d'un cas de cortico-surrénalome malin chez un jeune homme, cas recueilli dans le service de M. le Professeur Damade. Cette variété de tumeur est rare. On la trouve le plus fréquemment chez la femme, chez qui on connaît bien ses manifestations cliniques. Par contre, chez l'homme, après la puberté, cette tumeur existe encore plus rarement, et nous n'avons pas trouvé dans la littérature française d'observation s'y rapportant, signalant des manifestations endocriniennes concomitantes telles que la féminisation. Seuls les auteurs américains en citent quelques cas. Aussi, il nous a paru intéressant de reprendre, dans une revue d'ensemble, l'étude des cortico-surrénalomes, et à cette occasion d'essayer de

préciser et de définir en un type clinique les manifestations pathologiques de ces tumeurs chez l'homme après la puberté.

Après l'exposé de notre observation, nous donnerons un aperçu historique de la question.

Nous étudierons ensuite les formes anatomo-pathologiques de ces tumeurs. Puis nous envisagerons l'étude de leurs manifestations cliniques, adoptant pour cela la classification suivante :

I. Formes sans symptomatologie endocrinienne :

- 1° avec seulement signes locaux de tumeur abdominale;
- 2° avec symptomatologie due uniquement aux métastases;
- 3° avec hypertension artérielle.

II. Formes à symptomatologie endocrinienne :

- 1° avec insuffisance surrénale;
- 2° avec syndrome génito-surrénal :
 - a) chez la femme;
 - b) chez l'homme.

Nous avons illustré chacune de ces formes par des observations puisées dans la littérature.

La gravité de ces tumeurs et leurs métastases rapides imposent un diagnostic extrêmement précoce; c'est pourquoi nous nous sommes efforcé d'étudier les moyens de ce diagnostic à la lumière des dernières acquisitions de l'endocrinologie.

La physiologie et les relations de la glande surrénale avec les autres glandes sont encore peu connues et discutées; aussi est-il difficile d'expliquer les différents troubles endocriniens provoqués par ces tumeurs. Nous avons cependant exposé les principales théories pathogéniques émises à ce sujet.

Pour terminer, nous envisagerons brièvement les moyens thérapeutiques actuels et leurs résultats.

Avant de clore ce préambule, nous tenons à remercier M. le

Professeur Jeanneney, qui a mis à notre disposition son abondante documentation étrangère, qui nous fut indispensable pour mener à bien ce travail.

Nos remerciements s'adresseront également à M. le Professeur A. Lacoste, qui nous réserva toujours le meilleur accueil au Laboratoire d'histologie, et à son assistant, M. le Docteur A. de Lachaud, qui nous aida à réaliser les microphotographies qui illustrent ce travail.

OBSERVATION PERSONNELLE

Hard... (André), 18 ans, cultivateur, entre à l'hôpital, le 12 avril 1938, pour une tumeur à l'hypocondre gauche.

Depuis le début de janvier 1938, le malade éprouve des douleurs en ceinture, sourdes, continuelles, à la base du thorax. Ces douleurs s'accroissent après les repas et lui donnaient une impression de tension pénible. En outre, il a remarqué une augmentation de volume de son abdomen au niveau des deux hypocondres et de la région épigastrique. Devant la persistance des douleurs, il fait appeler son médecin en avril; celui-ci constate la présence d'une tumeur de l'hypocondre gauche et adresse le malade à l'hôpital, où il est admis dans le service de M. le Professeur Jeanneney.

Depuis une quinzaine de jours, le malade se plaint d'une asthénie marquée et présente de l'œdème des membres inférieurs.

Au point de vue de ses antécédents personnels, le malade dit n'avoir présenté dans son enfance que des affections banales (rougeole, coqueluche). Il n'y a rien à signaler en ce qui concerne ses antécédents héréditaires et collatéraux.

EXAMEN. — Il s'agit d'un malade à l'aspect juvénile, aux pommettes rosées, marquées de petites varicosités, au visage imberbe, à la voix gracile, à l'idéation et à la parole lentes. L'asthénie dont il se plaint l'oblige à rester couché toute la journée. Il aurait bon appétit, mais craint en mangeant trop de provoquer une recrudescence de ses douleurs. Les selles sont normales. Il n'a pas de température; pouls à 72.

A l'inspection, l'abdomen se présente ballonné, tendu, et l'on note une circulation collatérale particulièrement marquée au niveau des flancs, des fosses iliaques et de la région épigastrique. Il n'y a pas d'ascite.

La palpation des deux hypocondres est légèrement douloureuse. On a l'impression d'une résistance élastique dans l'hypocondre gauche et l'on pense à une grosse rate; cependant on ne peut percevoir les incisures du bord antérieur. La tumeur présente un développement surtout transversal, arrivant jusqu'à 3 ou 4 centimètres de l'ombilic et à une dizaine de centimètres du pubis.

Le foie, très augmenté de volume, dur, présente sur la ligne mamelonnaire une hauteur de matité absolue égale à 12 centimètres et une hauteur de matité relative égale à 19 centimètres.

Appareil cardio-vasculaire et système lymphatique :

1° OEdème au niveau des membres inférieurs.

2° La pointe du cœur est abaissée dans le 6^e espace. Il y a un bruit de galop et un souffle systolique à l'orifice aortique se propageant dans la direction des vaisseaux du cou.

3° La tension artérielle prise au Pachon donne : Mx, 20; Mn, 11; Io, 3.

4° Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Système nerveux. — Les réflexes rotuliens sont un peu faibles. Les achilléens et les oculaires sont normaux.

Au point de vue psychique, le sujet semble un peu déficient. Il dit n'avoir pas été « très vif » quand il allait en classe. Cependant il lit et calcule correctement.

Appareil pulmonaire. — Rien à signaler.

Appareil uro-génital. — Le testicule droit est atrophié, du volume d'une noisette. Le testicule gauche est petit. La verge est petite aussi, presque infantile. Poils pubiens peu fournis. Le sens génésique n'est pas aboli et le sujet déclare avoir eu des érections et s'être masturbé quelquefois.

Les seins ne sont pas développés; pas de gynécomastie.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

1° Sang :

Réactions de B.-W. et de Meinicke négatives;

Réaction de Weinberg négative;

Urée, 0 g. 40;
Glucose, 1 g. 20;
Temps de saignement, 3 minutes;
Temps de coagulation, 8 minutes.

Numération globulaire :

Globules rouges, 4.898.000;
Globules blancs, 9.920;
Hémoglobine, 90 p. 100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires, 82 p. 100;
Lymphocytes, 6 p. 100;
Monocytes, 12 p. 100.

2° Urines :

0 g. 03 d'albumine;
Pas de sucre;
Excès d'urobilinogène.

3° Selles. — Quelques œufs de trichocéphales, quelques hématies et quelques polynucléaires. Flores microbiennes bleue et rouge égales.

Un mois après son entrée à l'hôpital, le malade, dont le diagnostic le plus probable paraissait être un syndrome spléno-hépatique, passe dans le service du Professeur Damade. L'asthénie et la dyspnée augmentent.

La ponction de la tumeur, considérée comme une rate, donne une formule ne contenant que :

3 p. 100 de lymphocytes;
50 p. 100 de polynucléaires;
45 p. 100 de cellules dont l'identification ne devait se faire qu'après l'autopsie : cellules volumineuses à chromatine nucléaire bien colorées, sans nucléoles.

Une trépanoponction donne des résultats normaux :

Médullogramme (examen du Docteur Léger) :

Hémohistioblastes, 0,4;	Métamyélocytes neutrophiles,
Hémoctoblastes, 1,2;	18;
Proérythroblastes, 2;	Polynucléaires neutrophiles, 6;
Promégalo blastes, 2;	Myélocytes éosinophiles, 1,6;
Mégalo blastes, 0,8;	Myélocytes basophiles, 0,2;
Erythroblastes basophiles, 8;	Polynucléaires basophiles, 0,2;
Normoblastes, 18;	Polynucléaires basophiles, 0;
Myéloblastes, 1,6;	Plasmocytes, 2;
Promyélocytes neutrophiles, 28;	Mégacarioblastes, 0,6;
	Mégacariocytes, 100.

Brusquement apparaissait une ascite rapidement croissante, des douleurs abdominales vives, et le malade mourait en collapsus cardiaque le 23 mai 1938.

AUTOPSIE. — A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une quantité assez abondante d'ascite et l'on découvre une masse énorme remplissant tout l'hypocondre gauche et se prolongeant dans la région lombaire. La tumeur est coiffée par une rate de volume normal, non adhérente. Le rein gauche est invisible, mais en suivant l'uretère on découvre un plan de clivage qui permet de décoller de la tumeur le rein, que celle-ci englobait totalement.

Cette masse tumorale, peu adhérente, est extirpée assez facilement. Elle pèse 2 kg. 500 et mesure 25 × 15 centimètres.

Dans son ensemble, elle est de forme ovoïde. Sa surface est irrégulière, de couleur grisâtre par endroits et rougeâtre en d'autres.

Sa consistance est ferme. A la coupe, il se produit un crissement comme s'il s'agissait d'un fibrome. La tumeur est, en effet, d'apparence fibromateuse avec des zones blanc jaunâtre de calcification et des foyers hémorragiques et nécrotiques.

Les reins sont normaux.

La surrénale gauche, disparue complètement, est remplacée par la tumeur.

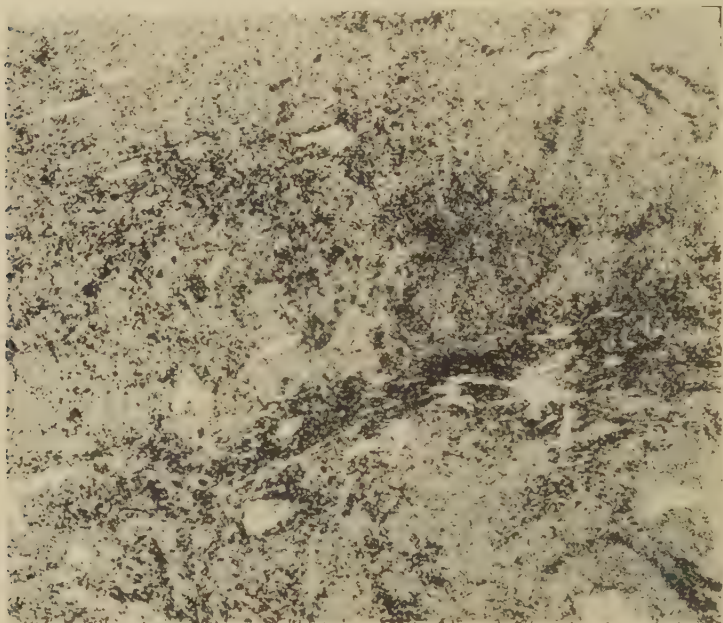
La surrénale droite est normale.

Le foie est considérablement augmenté de volume. Il pèse

3 kg. 250; sa surface est bosselée par des nodosités blanchâtres. A la coupe, il présente des masses néoplasiques plus ou moins importantes, dont une est grosse comme la tête d'un fœtus.

La rate est normale.

Les poumons présentent au niveau des bases de petites nodosités arrondies et grisâtres de consistance molle.



Infiltrations lipoïdiques (zones sombres).

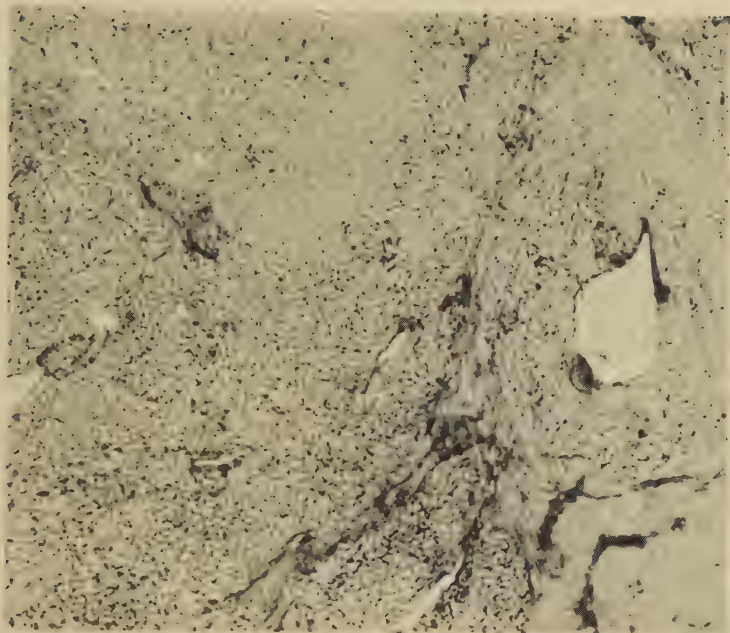
Le cœur est augmenté de volume, sans trace d'endocardite.

La veine cave inférieure paraît être augmentée de volume; on l'extirpe et, à l'incision, l'on découvre un gros bourgeon néoplasique réalisant une thrombose à peu près complète.

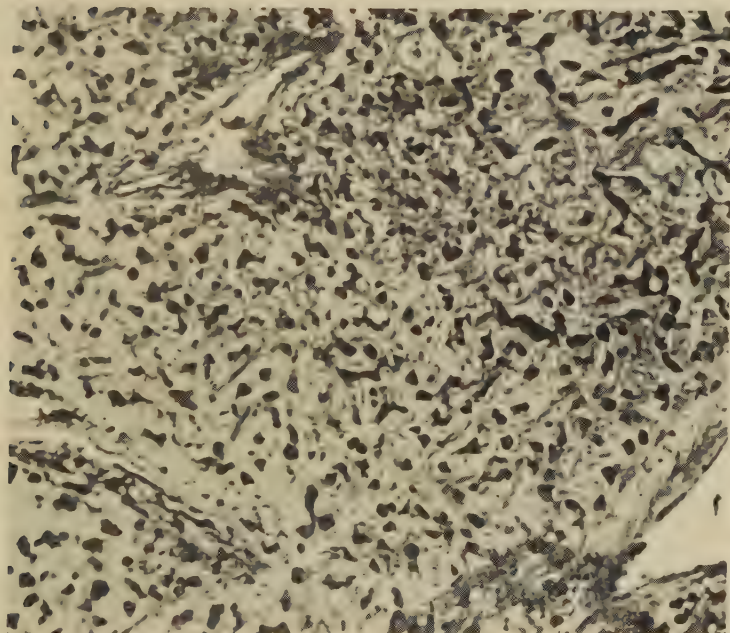
A notre grand regret, il n'a malheureusement pas été possible de faire l'examen de l'encéphale.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (pratiqué par M. le Professeur Damade) :

1° *Tumeur.* — A un faible grossissement, la tumeur montre des nappes de cellules entourées par des travées de collagène denses



La tumeur vue à un faible grossissement.



La tumeur vue à un fort grossissement.

et épaisses. Dans d'autres régions, la nappe cellulaire est fragmentée par le collagène en de nombreuses logettes rappelant un aspect trabéculaire. En d'autres endroits, enfin, les fibres collagènes, extrêmement déliées, isolent une ou deux cellules en véritables alvéoles. Quelques zones de nécrose. Calcification au centre de la tumeur. Très nombreux vaisseaux au milieu du tissu néoplasique.

A un grossissement moyen : les cellules montrent un cytoplasme de volume et de forme variables, fortement coloré par l'érythro-sine. Les noyaux ont une chromatine très dense; ils sont variables dans leur forme et dans leur volume. On note de nombreuses monstruosité nucléaires avec noyaux bourgeonnants, parfois doubles. Les mitoses souvent anormales, ne sont pas rares. Nombreuses cellules en pycnose.

La recherche des graisses, par l'écarlate et le Soudan-III, montre des zones dans lesquelles le cytoplasme contient une grande quantité de graisse.

La plupart des cellules des autres régions contiennent de fines granulations graisseuses.

La recherche du glycogène par le carmin de Best a été négative, de même la réaction au bichromate.

Les vaisseaux sont extrêmement nombreux, la plupart n'ont pas de paroi propre. Leur lumière contient de nombreuses cellules tumorales dont on surprend souvent la desquamation à l'intérieur même des vaisseaux.

2° *Surrénale droite*. — La glande est enveloppée par une capsule fibreuse épaissie. Les altérations dues à la décomposition cadavérique ne permettent pas une étude histologique fine.

L'architecture générale de la corticale est conservée. La médullaire ne montre pas d'hémorragie, mais une congestion marquée de ces capillaires. La corticale est très riche en graisse décelée par une coloration intense au Soudan-III.

Le carmin de Best ne décèle pas de surcharge glycogénique. Les cellules de la médullaire prennent très mal le bichromate.

3° *Foië*. — Les cellules hépatiques ne sont pas modifiées, mais

les capillaires intertrabéculaires sont dilatés, donnant l'image d'un foie congestif.

Au milieu de ce parenchyme, on voit de gros noyaux de cellules tumorales métastatiques; ces formations sont séparées du parenchyme hépatique par du tissu collagène peu abondant. Les cellules métastatiques sont identiques aux cellules de la tumeur primitive.

4° *Poumons*. — Congestion intense des capillaires avec exsudation œdémateuse considérable intra-alvéolaire.

Dans le voisinage immédiat de la métastase, congestion et extravasation sanguines sont plus intenses.

Les cellules tumorales infiltrent et remplacent le parenchyme. La stroma-réaction est constituée par quelques fibres très déliées de collagène jeune. A d'autres endroits, la réaction collagène est plus marquée. La métastase proprement dite est constituée par des loges limitées par des faisceaux collagènes et remplies de cellules ayant les caractères de la tumeur primitive.

5° *Rein*. — On note, au premier abord, une vaso-dilatation intense généralisée; par place, petites extravasations avec début de macrophagie.

Les glomérules sont dilatés par la congestion des capillaires. Certaines capsules montrent de minces fibrilles de collagène très jeune. Les tubes, contournés, présentent un gonflement irrégulier des cellules qui sont parfois disjointes, mais ces lésions semblent être d'origine cadavérique. La lumière est obstruée par des cylindres et des débris cellulaires. Pas d'épaississement fibreux de la capsule ni des travées fibreuses à l'intérieur du parenchyme. On note quelques zones de sclérose interstitielle très discrètes, avec collagène très jeune, mais pas de trace d'angiosclérose.

6° *Veine cave*. — Il existe un volumineux caillot riche en fibrine et bourré de cellules tumorales. Thrombose néoplasique de la veine cave.

7° *Rate*. — La capsule est épaissie, et on voit à l'intérieur du parenchyme des travées collagènes qui entourent les vaisseaux. On reconnaît les corpuscules de Malpighi, dont le volume est

normal. La pulpe rouge montre une vaso-dilatation marquée, mais très peu de phénomènes macrophagiques.

On ne trouve pas trace de métastase.

En résumé : congestion avec léger degré de fibro-adénie.

8° *Cœur*. — Epaissement collagène du feuillet viscéral du péricarde. Développement exagéré du tissu fibreux interstitiel dans certaines zones de la préparation. Pas d'anomalie appréciable des fibres musculaires.

9° *Testicule*. — Les tubes séminifères présentent des lignées séminales incomplètes. Celles-ci ne dépassent pas le stade des oxocytes, après lequel elles dégénèrent et desquament dans la lumière des tubes. L'évolution spermatogénétique ne dépasse donc pas le stade de la préspermatogénèse, et l'on ne trouve pas de spermatozoïdes adultes. Les cellules du syncytium de sertoli présentent de nombreuses enclaves glycogéniques mises en évidence par le carmin de Best. La formation de ces enclaves est attribuable au processus de dégénérescence des cellules séminales.

La glande interstitielle est très pauvre en cellules interstitielles, que l'on rencontre très rarement noyées dans un stroma conjonctif.

En résumé : la tumeur en présence de laquelle nous nous trouvons est un cortico-surrénalome malin atypique ayant donné des métastases aux poumons et au foie.

Ce diagnostic se trouve confirmé par la présence de cellules à enclaves lipoidiques du type spongiocytaire. L'absence de réaction chromaffine permet de le distinguer d'une tumeur médullaire.

Les cellules découvertes au cours de la ponction de la tumeur colorées par le May-Gruwald-Giemsa ont un cytoplasme clair, peu basophile, un noyau à chromatine dense, non nucléolée. Elles ont 25 à 30 μ de diamètre.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les anciens eux-mêmes avaient déjà été frappés par certains symptômes que l'on rattache aujourd'hui au syndrome génito-surrénal. Pline rapporte le cas d'un enfant qui, à sa mort; c'est-à-dire à 3 ans, avait une voix forte et quatre pieds et demi de haut. Craterus mentionne également un individu qui, dans l'espace de sept ans, fut enfant, jeune homme, adulte, vieillard, et mourut.

En 1741, naît l'enfant géant de Willingham, qui pesait 2 stones, 6 livres à l'âge de 3 ans; ses organes génitaux étaient complètement développés et il portait des poils à la face et au pubis. Il pouvait manier facilement un marteau de forgeron du poids de 17 livres et il jetait à terre en les prenant à bras le corps des enfants de 8 à 10 ans. Il mourut tuberculeux à 6 ans. La première description scientifique rapprochant l'existence d'adipose et d'hypertrichose de la présence d'une tumeur des surrénales date de 1736 avec W. Cooke.

Marchand, en 1883; Pillet, en 1890, étudient des tumeurs développées aux dépens de petites glandes surrénales aberrantes.

Brin (thèse de Paris, 1892) et Robert (thèse de Lyon, 1898), rapportent des observations intéressantes.

Hartman et Lecène, en 1904, étudient, dans leurs travaux de chirurgie anatomo-clinique, des manifestations cliniques et la thérapeutique chirurgicale des tumeurs des capsules surrénales.

En 1905, Bulloch et Sequieria, puis Guthrie, attiraient l'attention sur les relations qui existent entre les capsules surrénales d'une part et le développement des organes génitaux et des poils d'autre part.

En 1906, Bolgoljouboff étudie la chirurgie des tumeurs surrénales.

Gaillard et Gawadias (1908) et Breton et Looten publièrent les premières observations de tumeur corticale avec insuffisance clinique.

En 1910, Apert consacra une étude importante aux dystrophies en rapport avec les tumeurs corticales.

En 1912, Gallais isola, dans sa thèse, le syndrome génito-surrénal.

En 1912-1913, il faut signaler les études d'Auvray et Michon à la Société de chirurgie de Paris. Ambrozi et Von Baar, en 1920, rapportent des cas de troubles génitaux, de macrogénitosomie avec tumeur de surrénales.

En 1923, Stevens, de San Francisco, fait une étude d'ensemble avec statistique portant sur 73 cas. Spassovitch, dans sa thèse (Lyon, 1923), fait un essai de classification des principales formes cliniques.

Alcay (thèse Montpellier, 1921) et Koechlin (thèse Paris, 1921) étudient particulièrement le virilisme pileux chez la femme.

Krabbe (1924) essaie d'expliquer la pathogénie des dystrophies génitales. Danès (1929) reprend l'étude du syndrome génito-surrénal.

Dans la thèse de Lohéac (Lille, 1928), on trouve une étude spéciale des rapports entre les tumeurs des surrénales avec l'hypertension.

Il faut citer les travaux de Bouchut, Barbier, Dechaume et Devic, Pasteur, Valéry-Radot, P. Delafontaine (1933), Rimbaud (1932), Farid et Pourquié (thèses, 1937). Les auteurs anglais et américains également ont largement contribué à l'étude de ces tumeurs : Simpson (1933), Cahill et Geschicter (1933), Loeb, Kurzrok, Stout, Smith (1936), Walters et J. Kepler (1938).

Au point de vue anatomo-pathologique, tant que le dualisme anatomique et fonctionnel entre la corticale et la médullaire n'avait pas été établi, la plus grande confusion régnait dans la description histologique de ces tumeurs. C'est ainsi que Barbacci parle de « struma suprarenalis »; Cohn, de carcinome. Sabrazès et Husnot leur appliquent le terme de sarcome (1907). Wooley (1903) désigne ces tumeurs atypiques du cortex surrénal sous le nom de « mésothéliomes », à cause de l'origine coelomique et par conséquent mésodermique de ce dernier.

Depuis les travaux de Balfour, Wiesel, Landau, Colson et Aumeuille (1913), établissant l'origine différente des deux substances de la surrénale, on a classé les tumeurs de la surrénale en tumeurs de la médullaire et tumeurs de la corticale. Ainsi, bien que déjà Dor, en 1899, ait formulé le premier l'idée de la nature différente des tumeurs de la corticale et de la médullaire, sa thèse ne fut généralement reconnue qu'à la suite des travaux ultérieurs d'Alezais et Peyron (1907), de Font (1912), de Peyron (1917), etc.

L'ancienne théorie de Grawitz (1883), qui admettait que les hypernéphromes dérivent de surrénales aberrantes, est aujourd'hui battue en brèche, après la mise au point d'Ameuille, Roussy et Leroux à la Société du cancer en 1920.

En 1924, Paviot, Martin et Dechaume décrivent une forme embryonnaire de cortico-surrénalome. En 1928, Montpellier et Nyka étudient le diagnostic différentiel anatomo-pathologique entre les cortico-surrénalomes et les médullo-surrénalomes.

Enfin, en 1934, Eleftheriou précise certaines particularités structurales de ces néoplasies.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Au point de vue anatomo-pathologique, nous n'étudierons que les tumeurs développées aux dépens du tissu glandulaire de la corticale et qui constituent les cortico-surrénalomes proprement dits. Nous laisserons de côté les néoplasies du tissu conjonctif, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ou des éléments nerveux de la glande.

On peut classer les cortico-surrénalomes en tumeurs bénignes et en tumeurs malignes. Les premières comprennent les hyperplasies et les adénomes, les secondes, les épithéliomas.

I. — *Tumeurs bénignes.*

A. — *Hyperplasie.*

Elle est constituée par des nodules limités de cellules corticales. On les rencontre très souvent au cours des autopsies. Goldzieher, dans ses statistiques, relate que ces nodules sont présents dans 33 p. 100 des cas chez l'adulte et qu'il est difficile de distinguer un nodule hyperplasique d'un petit adénome. Ces formations sont attribuées à un processus de régénération consécutif à des lésions infectieuses de la glande.

B. — *Adénomes.*

Ceux-ci ont été bien décrits par Herlant, Grynfeldt et Rimbaud.

Les adénomes sont relativement fréquents, et le plus sou-

vent sans symptômes cliniques apparents. Dans la statistique d'Herlant, on trouve 30 cas sur 1.100 autopsies.

Au point de vue étiologique, ces formations se rencontrent tout particulièrement dans les affections chroniques des reins, l'artériosclérose généralisée, l'athérome artériel, l'hypertension, l'hypertrophie cardiaque (Sabrazès et Husnot).

Les adénomes surviennent généralement au sein d'un cortex déjà hyperplasié. Ils sont de dimensions très variables, de la taille d'un tête d'épingle à celle d'un œuf d'oie. Ils sont fréquemment multiples et même bilatéraux.

Macroscopiquement, leur forme est généralement arrondie ou ovalaire. Ils peuvent siéger en plein cortex; ils refoulent alors et compriment la médullaire, ou bien ils sont sous la capsule d'enveloppe, dont ils bossellent la surface. Ces adénomes sont le plus souvent bien limités et présentent alors une capsule d'enveloppe nette. A la coupe, leur consistance est compacte et leur couleur apparaît jaune soufre, avec des plages rouges et brunes.

Microscopiquement, les cellules sont celles de la cortico-surrénale; elles peuvent prendre la forme de toutes les cellules du cortex.

Le plus souvent ces cellules s'ordonnent en travées épaisses, anastomosées, irrégulières, constituant dans leur ensemble une sorte de réticulum. Ces cordons sont formés par de grandes cellules spongiocytaires. Ces cellules ont un gros noyau nucléolé. Leur protoplasma est réduit à une fine dentelle dont les mailles sont distendues par d'énormes vacuoles de lipoides, à tel point que la membrane cellulaire peut se rompre et donner lieu à la formation de véritables petits plasmodes.

Grynfeldt et Rimbaud décrivent une tumeur dans laquelle la lésion principale réside dans la prolifération irrégulière et désordonnée de la zone glomérulaire. Ce pouvoir de prolifération, se continuant dans les spongiocytes et la zone réticulée, se différencie d'une manière très imparfaite et dans des points très localisés.

Dans certaines tumeurs, les cellules adoptent par place une disposition glomérulaire, et les cordons se creusent de petites vésicules entourées de spongiocytes.

Dans les adénomes, le conjonctif est le plus souvent peu abondant; il chemine entre les travées cellulaires et contient dans son épaisseur des capillaires sanguins.

Ces adénomes s'accroissent lentement et n'ont pas tendance à la généralisation; on a cependant signalé des cas de dégénérescence maligne de ces tumeurs.

II. — *Tumeurs malignes : Epithéliomas.*

Au point de vue macroscopique, ces tumeurs sont de volume variable. Elles peuvent se présenter sous forme de nodules, ou envahir la glande dans sa totalité et atteindre alors une taille énorme, comme dans notre cas, où la tumeur occupait l'abdomen.

Leur forme est plus ou moins régulière, souvent bosselée et d'aspect encéphaloïde. Leur consistance est variable, étant plus dure en certains endroits que dans d'autres, où l'on trouve des cavités kystiques consécutives à la nécrose.

A la coupe, leur aspect est bigarré par suite de l'existence de plages de nécrose et de foyers hémorragiques. On trouve quelquefois des zones calcifiées.

Au point de vue microscopique, on distingue les épithéliomas typiques et les épithéliomas atypiques.

A. — *Epithéliomas typiques.*

a) FORME TRABÉCULAIRE.

Dans cette forme typique, le tissu néoplasique affecte une architecture endocrinienne. Il est, en effet, constitué dans son ensemble par des cordons pleins de cellules tumorales séparés par des capillaires sinusoïdes assez larges, cheminant dans un tissu conjonctif délicat.

Les travées de tissu tumoral dissocient ou compriment les travées de tissu normal, ou bien, dans certains cas, il existe

des stades de transition entre les cellules de la corticale et les éléments néoplasiques.

Le tissu néoplasique présente des zones de nécrose plus ou moins importantes ainsi que des placards hémorragiques.

Les *noyaux cellulaires* sont formés de cellules d'aspect variable. Le plus souvent, ces cellules ont l'aspect spongiocytaire. Elles sont tantôt petites, polygonales par pression réciproque ou, au contraire, métatypiques et monstrueuses. Ce sont des cellules à protoplasma acidophile, finement granuleux et sombre, contenant des vacuoles lipoïdiques, qui leur donnent cet aspect spongiocytaire. La graisse est mise en évidence par le Soudan III.

Les noyaux sont généralement ronds, irréguliers, avec une membrane périnucléaire nette et une chromatine peu abondante. Mais en certains endroits, ces noyaux affectent des caractères qui signent leur malignité. Ils deviennent alors irréguliers, monstrueux, hyperchromatiques et pycnotiques. Certaines cellules sont binucléées. Il est exceptionnel de trouver des figures de karyokinèse; le plus souvent, la division est directe.

Les *vaisseaux* sont du type sinusoïdal. Ils sont larges et dilatés, d'aspect œdémateux. Leur lumière est gorgée de globules rouges. D'une façon générale, ils épousent les contours des cordons cellulaires. Par endroit, leur dilatation exagérée aboutit à la formation de véritables lacs sanguins.

Le *tissu conjonctif* est constitué par des fibrilles conjonctives délicates, qui cheminent, d'une part, entre la paroi des capillaires et les travées cellulaires, d'autre part, entre les cellules des travées elles-mêmes. Le tissu conjonctif peut former des bandes de sclérose qui divisent la tumeur en lobules.

En résumé, ce type trabéculaire rappelle dans son ensemble l'organisation de la zone fasciculée de la corticale.

b) FORME EMBRYONNAIRE.

Cette forme n'est pas rare; elle a été bien étudiée par Paviot, Martin et Dechaume, ainsi que par Eleftheriou. Elle

est remarquable par la présence de formations papillaires et pseudo-glandulaires. Ces formations sont nettement séparées par du tissu conjonctif qui les entoure étroitement.

Ces tubes pseudo-glandulaires ont une lumière nette. Leur paroi est formée par une seule couche de cellules épithéliales cylindriques, disposées régulièrement en palissade. Leur noyau est généralement basal. Le pôle apical de ces cellules présente une surface légèrement bombée et ondulée. Ce pôle est plus clair que l'opposé, où se trouve le noyau. Dans l'ensemble, nous avons là l'image de tubes exocriniens. La genèse de ces formations tubulaires a été très discutée. Elles sont considérées comme la conséquence d'un œdème du tissu interstitiel (Prym) ou bien d'une chute de cellules altérées du centre de masses néoplasiques primitivement compactes, due elle-même à des hémorragies ou à des nécroses des parenchymes tumoraux (Devic et Dechaume).

Pour Eleftheriou, ces édifications pseudo-glandulaires seraient primitives, et représenteraient au contraire des éléments de remplacement. En effet, à la suite de nécrose de la masse tumorale, le stroma fibreux préexistant, ou le tissu conjonctif d'organisation ultérieure, subissent l'évolution fatale sclérotique et se rétractent. Des cellules cancéreuses poussent dans la charpente réticulée ainsi formée, la recouvrent et construisent ainsi les tubes épithéliaux.

On a rapproché cette disposition de certains épithéliomas de la plèvre (Demole) et des glandes génitales. Ceci n'a rien d'étonnant, car ces tumeurs ont un lien commun à l'origine, qui est l'épithéliome coelomique chez l'embryon.

D'autre part, chez certains animaux, tels que l'anguille, la corticale rappelle cette disposition. Cette forme embryonnaire d'épithélioma est particulièrement maligne et donne des métastases rapides.

B. — Epithéliomas atypiques.

Ces tumeurs sont très polymorphes et généralement sans architecture particulière. Ce sont de ces tumeurs dont le siège

seul permet de faire le diagnostic. Cependant, ici, on trouve presque toujours des cellules contenant des enclaves lipéïdiques. D'une façon générale, ces tumeurs sont constituées par des cellules indifférenciées, à protoplasma foncé, homogène ou granuleux.

Il existe des surrénales aberrantes qui peuvent être le siège des mêmes lésions que la glande elle-même. Ces surrénales aberrantes sont souvent situées dans le ligament large.

Au point de vue de leur *propagation*, les cortico-surrénales malins donnent des métastases fréquentes et rapides. Ces tumeurs sont souvent bilatérales, ce qu'explique la richesse en vaisseaux lymphatiques et en anastomoses vasculaires qui existent entre les deux glandes (Sabrazès). Ces métastases se font le plus souvent, par ordre de fréquence, dans le foie, le poumon, le crâne, la surrénale opposée, le péritoine.

Tout à fait au début de leur évolution, ces tumeurs peuvent être encapsulées, d'où l'intérêt de leur diagnostic précoce au point de vue du succès opératoire. Elles sont généralement séparées du rein par un fascia conjonctif isolant. Si bien qu'il arrive, ainsi que cela s'est produit dans notre cas, que la tumeur englobe complètement le rein, tout en respectant celui-ci.

Diagnostic.

Le diagnostic différentiel histologique des tumeurs de la corticale se pose avec celui de la médullaire. La présence de granulations chromaffines mises en évidence par les méthodes qui servent habituellement à la détection de cette substance permet d'emblée ce diagnostic. Mais dans les cas atypiques, ou lorsque la tumeur est mal conservée, l'identification de la cellule phacochrome se fera d'après certaines particularités structurales : cellules extrêmement polymorphes, présence de granulations poussiéreuses sidérophiles dans le protoplasma, aspect vésiculeux du noyau.

On a également distingué (Roussy) les cortico-surréalomes des épithéliomas à cellules claires du rein, qui, suivant la théorie de Grawitz, ne seraient pas d'origine rénale, mais se développeraient aux dépens de germes embryonnaires de cortico-surrénale inclus dans le rein au cours de la vie fœtale.

Mais la ressemblance des cellules tumorales avec les éléments de la cortico-surrénale est plus apparente que réelle, et il est prouvé aujourd'hui que les cellules claires ressemblent beaucoup plus à des cellules rénales chargées de graisse telles qu'on les observe dans certaines néphrites. Ces cellules contiennent des vacuoles aqueuses et du glycogène. Elles sont remarquablement transparentes et ressemblent en cela aux cellules végétales.

D'autre part, on trouve dans ces épithéliomas des zones formées par des cellules acidophiles du type rénal, et il existe tous les intermédiaires entre les cellules acidophiles et les cellules claires (P. Masson).

Lésions génitales concomitantes des cortico-surréalomes.

Dans les cas de virilisme surrénal, on observe presque toujours des lésions atrophiques des organes génitaux féminins internes. C'est ainsi que l'utérus, les trompes ou le vagin sont petits. Les ovaires sont également atrophiés, fibreux, polymicrokystiques. Les corps jaunes sont souvent réduits à l'état de débris ou absents, les follicules de De Graaf en voie de régression.

Chez l'homme, dans les rares cas cités, on a observé une atrophie testiculaire. La spermatogénèse est alors incomplète et la glande interstitielle très réduite.

CHAPITRE III

FORMES CLINIQUES

La symptomatologie des cancers des capsules surrénales est très polymorphe. En effet, si, dans certains cas, cette symptomatologie se résume en un syndrome bien défini, le syndrome cortico-surrénal, dans d'autres, au contraire, elle reste bien imprécise. Dans ces derniers cas, la tumeur ne se révèle souvent que par sa masse et les accidents mécaniques qu'elle provoque ou bien par ses métastases. Lorsque l'on peut parler de syndrome cortico-surrénal, celui-ci est encore très variable et sera modifié suivant les conditions de malignité, de sexe ou d'âge dans lesquelles la tumeur se développe.

Ainsi, on peut classer cliniquement les tumeurs de la cortico-surrénale en formes sans symptomatologie endocrinienne, qui sont les plus courantes, et formes avec syndrome endocrinien.

I. — *Formes cliniques sans syndrome endocrinien.*

A. — *Formes dues à la tumeur néoplasique abdominale.*

La *période de début* est imprécise et souvent insidieuse. L'évolution de la tumeur est assez longtemps silencieuse en raison de sa situation profonde dans l'abdomen. Les seuls signes précoces sont parfois des troubles digestifs ou de vagues douleurs dans la région lombaire, et encore n'ont-ils rien de bien caractéristique.

A la *période d'état*, la symptomatologie s'enrichit et se

précise. Elle se traduit surtout par des signes généraux importants : l'anémie est parfois très accentuée (Brook-Marks) mais elle est inconstante. L'appétit, bien conservé au début, diminue progressivement, les vomissements sont assez fréquents. Souvent, ils relèvent de la compression du pylore par la tumeur et sont incoercibles (Ogle). Les troubles intestinaux se traduisant par des crises diarrhéiques prolongées, avec quelquefois stéarrhée ou bien par de la constipation, sont inconstants et non caractéristiques. On a attaché un peu plus d'importance à la dissociation du pouls et de la température, qui se rencontre fréquemment. On a alors de l'hypothermie (31° dans un cas d'Izraël) et concomitamment un pouls un peu rapide. Dans certains cas, au contraire, d'allure septicémique (Trémolières, Tardieu), le malade présente une courbe de température oscillante.

A une *période plus avancée* de l'évolution de la tumeur, celle-ci, par le volume souvent important qu'elle a atteint, va provoquer des accidents de compression. Ceux-ci se traduisent par des œdèmes, de l'ascite, et une circulation complémentaire se faisant de bas en haut dans les veines superficielles.

Les *douleurs* semblent plus caractéristiques. Elles sont localisées dans la région lombaire, où elles peuvent simuler le lumbago ou la névralgie intercostale. Leur intensité est variable et leur irradiation se fait vers le thorax ou l'épaule correspondante, vers l'épigastre, ou, plus rarement, vers la région inguinale.

De tous ces signes, aucun n'est véritablement pathognomonique, et bien souvent la tumeur ne sera pas diagnostiquée tant qu'elle n'aura pas atteint un volume suffisant pour être elle-même perceptible.

Lorsque l'on constate la présence d'une *tumeur abdominale*, l'inspection révèle parfois une voussure de l'hypocondre ou un élargissement de la base du thorax, mais cela est rare.

A la palpation, la tumeur est de volume variable. Elle peut

être énorme. Sa surface est lisse ou bosselée. Sa consistance, dure au début, est susceptible de se ramollir et même de devenir fluctuante par suite de dégénérescence. Elle peut être mobile et donner la sensation de ballottement et de contact lombaire.

D'après Izraël, la tumeur surrénale peut se présenter sous trois types cliniques différents :

Tantôt elle siège sous le rebord costal et fait croire à des tumeurs cystiques ou hépatiques, tantôt elle occupe la place habituelle des tumeurs du rein dans l'angle costo-vertébral, mais, dans ce cas, le contact lombaire est moins net. Enfin, plus rarement, la tumeur peut être sentie au-dessous du rein, qui n'a changé ni de volume, ni de place, et l'on constate alors un sillon qui sépare le rein de la tumeur sus-jacente.

On a dit que la tumeur surrénale refoulait l'intestin et les autres organes en avant, tandis que, dans les splénomégalies néoplasiques, la rate, située à gauche de l'estomac, refoulait celui-ci vers la droite. Mais ces déplacements paraissent bien théoriques, et l'on pourra bien prendre une tumeur surrénale pour une splénomégalie.

Il arrive que la tumeur, par son volume excessif, luxe le rein de sa loge lombaire et l'abaisse.

A la percussion, la matité, le plus souvent masquée par la sonorité des anses intestinales plus antérieures, donne peu de résultats.

La radioscopie fournit des données intéressantes, que nous préciserons au chapitre du diagnostic.

B. — Formes dues aux métastases.

Les tumeurs malignes de la cortico-surrénale comportent dans la règle des généralisations. Ces métastases sont le plus souvent extrêmement précoces, si bien qu'il arrive qu'elles donnent lieu à une symptomatologie qui leur est propre avant que la tumeur primitive ait eu le temps de se manifester elle-même.

D'après les statistiques de Stevens, portant sur 74 cas, les métastases affectent le plus souvent et par ordre de fréquence : le foie, les poumons, le crâne et le cerveau, les ganglions lymphatiques aortiques, bronchiques et mésentériques, la surrénale opposée, le médiastin, le pancréas et le cœur, la rate, l'intestin et le diaphragme.

La propagation de proche en proche se fait peu. C'est pourquoi les organes voisins (reins, rate, pancréas) sont rarement envahis. La voie veineuse est un des modes de généralisation le plus souvent emprunté par les tumeurs de la corticale (Dupuy), en particulier pour les métastases cérébrales.

Dans les cas de métastases multiples, les néoplasmes secondaires de la cortico-surrénale, comme n'importe quelle autre tumeur maligne, donnent lieu à une symptomatologie confuse et obscure, faite d'un ensemble de signes généraux et de localisations variées. Mais, dans certains cas, par leur fréquence, leur siège et leurs caractères spéciaux, ces métastases acquièrent une individualité propre et réalisent une scène clinique où il est possible de fixer quelques symptômes majeurs. C'est ainsi que l'on a pu décrire des formes pleuro-pulmonaires, des formes médiastinales et des formes cérébrales.

a) FORMES PLEURO-PULMONAIRES. — La symptomatologie de ces formes est celle de tous les cancers secondaires du poumon. On observera surtout de la douleur et de la dyspnée. La douleur est du type névralgique et débute par un point de côté. La dyspnée est très fréquente, elle est intense, avec des poussées paroxystiques. L'expectoration est variable et peut être sanglante.

Les signes physiques sont généralement peu marqués. Le plus souvent, ce sont ceux d'un épanchement pleural plus ou moins considérable, hémorragique ou non. Il se reforme rapidement après les thoracentèses.

b) FORMES MÉDIASTINALES. — Ces formes donnent lieu à un syndrome de compression médiastinale plus ou moins typi-

que : dyspnée avec tirage, cornage, cyanose, voix bitonale, toux de compression, dilatation des jugulaires, œdème en pèlerine, etc.

c) MÉTASTASES CÉRÉBRALES. — Cette localisation est assez fréquente. Devic et Dechaume en ont rapporté des cas intéressants. Dans ces formes, les signes cérébraux ou cérébelleux dominant : céphalées, vomissements, œdème de la papille, crises d'épilepsie jacksonienne, titubation. Dans un cas de Lamy, Arnauld et Berthet, on avait cru à une méningite tuberculeuse à cause des signes pulmonaires concomitants, qui étaient dus eux-mêmes à des métastases.

D'après Spassovitch, l'intensité des signes cérébraux ne serait pas toujours en proportion de l'étendue importante des métastases dans l'encéphale.

d) Parmi les autres métastases, il faut encore signaler les *métastases osseuses*. Elles se localisent le plus souvent à la boîte crânienne, et en particulier à l'orbite. Chryssoulis les a étudiées dans sa thèse, ainsi que Rollet et Colrat. Braine a présenté à l'Académie de chirurgie une métastase de cortico-surrénalome à l'extrémité supérieure de l'humérus.

Dans certains cas, les métastases cutanées peuvent se voir, comme dans un cas de Chailloux.

Enfin, dans les cas de métastases multiples, tels que Puig, Trémolières et Tardieu en ont rapporté, on a un tableau clinique d'allure septicémique ou de fièvre ondulante.

C. — Formes avec hypertension artérielle.

Volhard, Oppenheimer et Finhberg, ainsi que Loheac (thèse Lille, 1928), ont décrit des tumeurs de la corticale s'accompagnant d'hypertension artérielle. Cette hypertension existait en l'absence de toute lésion rénale ou autre susceptible de l'expliquer. Dans un cas de Volhard, l'ablation de la tumeur amena la disparition de l'hypertension, ce qui prouve bien que la tumeur en était responsable.

Cette hypertension rappelle tout à fait celle de la néphrite chronique hypertensive. C'est une hypertension permanente, contrairement à celle due aux paragangliomes de la médullaire, qui est paroxystique et passagère. Cette hypertension s'accompagne de phénomènes d'insuffisance cardiaque progressive.

EXEMPLES D'OBSERVATIONS SE RAPPORTANT A DES TUMEURS
DONT LES FORMES CLINIQUES SONT DEPOURVUES DE MANIFESTATIONS
ENDOCRINIENNES

A. — Forme à tumeur abdominale.

OBSERVATION I (Résumée).

(P.-E. LAUNOIS et O. CLAUDE, *Etude sur le paranéphrome*,
Ass. franç. pour l'avancement des sc., Reims, 1907, p. 1131 à 1143.)

Un jeune homme de 32 ans, inspecteur dans un commissariat de la ville de Paris, ne présente rien de particulier dans ses antécédents héréditaires; sa mère est morte cependant.

Personnellement, il n'a jamais eu à pâtir d'une maladie infectieuse, syphilitique ou autre. Il a été militaire, s'est marié à 27 ans, est père d'un enfant.

Au début de l'année 1906, *sa santé était tout à fait florissante (?) et son enbonpoint était tel que, tout en ayant une taille moyenne, il pesait 92 kilos (!).*

En septembre, apparurent des troubles gastriques, crampes, tiraillements, renvois, quelques vomissements alimentaires.

Il rentre à Lariboisière, salle J. Bouley, lit 35, le 15 janvier 1907, dans une *phase d'amaigrissement considérable et d'asthénie progressive*. Il a perdu 34 kilos en moins d'un an.

Coloration légèrement bistrée de la peau du visage et des autres parties du corps, taches pigmentaires localisées sans pigmentation des muqueuses.

Tension artérielle : Mx, 15.

Tumeur notable dans l'hypocondre droit et la région supérieure

de la fosse iliaque, adhérente, presque indolente; e. d'apparition presque insidieuse.

Varicocèle droit récent.

Examen du sang : Taux leucocytaire, 16.800.

Le pourcentage sur l'examen de 300 leucocytes a donné les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles, 85 p. 100;

Lymphocytes, 3,2/3;

Grands mononucléaires à gros noyaux clairs isolés, 4;

Grands mononucléaires, 7;

Eosinophiles, 1/3;

Formes de transition à gros noyaux grossièrement lobés, pauvres en chromatine, à granulations neutrophiles fines, 6;

Hématoblastes isolés ou en amas, assez abondants.

Le chiffre des hématies n'a pas été retenu, mais il s'agissait manifestement d'un sang anémique.

Un certain degré d'amibocytose, mais les hématies géantes ou naines faisaient défaut.

Cachexie rapidement progressive.

Diagnostic chirurgical incertain.

La température rectale vespérale s'élève fréquemment à 39 degrés.

Opéré par le Professeur Poirier le 3 février.

Le 5 février, la température, s'élevant brusquement à 40, fut l'indice de l'apparition d'une broncho-pneumonie qui emporta l'opéré le 7; il était depuis la veille tombé dans le coma.

L'étude anatomique détaillée sur les pièces opératoires et les organes recueillis à l'autopsie montre une tumeur jaunâtre et vasculaire.

En outre, dans la capsule surrénale gauche, on note un certain degré d'hyperépénéphrie, la couche pigmentaire est peu riche en cellules et le pigment est peu abondant dans celles qui en renferment.

La capsule surrénale droite contient un *petit adénome* de la corticale et sa couche médullaire est le siège de périphlébite très nette.

L'examen histologique de la tumeur a été fait par les auteurs et par Delamare et Lecène.

Le *polymorphisme du tissu néoplasique*, si apparent suivant les régions observées dans les pièces fraîches, a été pleinement confirmé par l'examen des fragments recueillis à l'autopsie. La seule notion importante que nous a fournie ce dernier mode d'investigation concerne les relations de la surrenale droite avec le prolongement interne de la tumeur; nous avons pu déterminer la complète indépendance de ces deux formations.

Nous concluons volontiers que le *paranéphrome* malin que nous venons de décrire est le résultat d'une prolifération d'un îlot épithélial erratique, prolifération survenue sous une influence encore inconnue.

B. — Formes métastatiques.

OBSERVATION II (Résumée).

(In thèse SPASSOVITCH, obs. II.)

R... (Marie), 27 ans.

Début par des douleurs lombaires intenses. Dyspnée avec cyanose. Epanchement pleural extrêmement abondant avec les caractères de sang pur, un peu brunâtre, coque pleurale épaisse, matité sus et sous-claviculaires, persistant malgré les ponctions, qui ne procurèrent aucun soulagement à la malade.

Autopsie. — Epanchement considérable (2 l. environ) dans la plèvre droite, qui est recouverte d'exsudats hémorragiques et de taches de bougie. Adénopathie néoplasique des ganglions de la chaîne préaortique et lombaire et des ganglions trachéobronchiques. Tumeur bilatérale des surrénales.

Examen histologique : Cortico-surrénalome.

OBSERVATION III (Résumée).

(DEVIC et DECHAUME, *Journ. de méd. de Lyon*, 1924.)

P... (Claude), 59 ans.

Crises d'épilepsie jacksonienne. Monoplégie brachiale gauche avec main succulente.

Trépanation négative de la région rolandique.

A l'autopsie, métastases cérébrale, cérébelleuse et pulmonaire.

Examen histologique : Epithélioma alvéolaire primitif. Cortico-surrénalome.

OBSERVATION IV (Résumée).

(DEVIC et DECHAUME, *Journ. de méd. de Lyon*, 1924.)

P... (Noël), 35 ans.

Céphalées, œdème du membre supérieur gauche et de la face latérale du cou.

Voix bitonale, paralysie récurrentielle gauche. Nystagmus. Ebouche de circulation collatérale autour de l'épaule.

A un deuxième séjour, mêmes symptômes avec, en plus, des vomissements sans efforts, ni nausées, vertiges, hoquets.

Volumineuse masse ganglionnaire dans le creux sus-claviculaire.

Œdème de la papille. Dyspnée, amaigrissement extrême et rapide.

Autopsie. — Epanchement pleural bilatéral et péricardique. Ganglions englobant les deux récurrents. Métastases cérébrales, cérébelleuses, pulmonaires, hépatiques.

Examen histologique : Cortico-surrénalome.

C. — Forme avec hypertension.

OBSERVATION V.

(OPPENHEIMER et FISHBERG, *Arch. of Inter. Med.*, 1924.)

Hypertension artérielle d'allure solitaire, associée à une tumeur corticale.

Homme de 24 ans, entre à l'hôpital le 11 janvier 1923 pour dyspnée d'efforts et palpitations, durant depuis trois mois.

Pas d'antécédents héréditaires ni personnels.

Trois mois avant son admission à l'hôpital, le malade commença à éprouver des palpitations et de la dyspnée d'efforts; ces phénomènes allèrent en augmentant progressivement. Le malade se plaignait aussi de douleurs précordiales, sans irradiations bien définies. Plus récemment, apparition d'une toux sèche, et de douleurs sous l'aisselle droite.

Intelligence au-dessous de la normale.

A l'examen, homme jeune, bien développé, non amaigri, respirant rapidement et avec effort; pas de cyanose, arêtes sus-orbitaires saillantes, bouche épaisse, pieds et mains larges, sourcils épais, donnant au malade un aspect acromégalique.

Tête et cou normaux.

Aux poumons : respiration diminuée à la base droite, quelques râles aux deux bases.

Cœur : pointe dans le 6^e espace en dehors de la ligne mamelonnaire. Cœur élargi à la percussion : bord gauche à 14 centimètres du sternum, dans le 6^e espace; bord droit à 5 centimètres de la ligne médiane, dans le 4^e espace; bruits très forts à la pointe avec galop. Deuxième bruit accentué au foyer aortique. Petit souffle systolique de la base.

Artère radiale épaissie. Tension artérielle élevée : Mx, 20; Mn, 15, avec pouls alternant.

Le reste de l'examen somatique était négatif.

Examen du sang : un peu d'anémie.

Urines : densité, 1.025. Albuminurie habituelle, parfois abondante. Généralement pas de cylindres hyalins et granuleux, sauf à certains examens. Présence habituelle de leucocytes, mais pas d'hématies.

Urée sanguine : normale.

Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine : élimination de 50 p. 100.

Fond d'œil : à droite, papille rouge, avec limites floues; veines dilatées; artères étroites; inflammation périvasculaire. A gauche, état identique, avec de plus nombreux petits points de dégénération entre la papille et la macula, et quelques exsudats fibrineux.

En somme, rétinite albuminurique.

Bordet-Wassermann : négatif dans le sang.

Electrocardiogramme : T inversé en dérivation 1 et 2, petit en dérivation 3. R normal.

Radiographie stéréoscopique de la selle turque : selle turque un peu large et peu profonde.

Durant le séjour du malade à l'hôpital, il continua à présenter de la dyspnée, des palpitations et d'autres signes d'insuffisance cardiaque. La pression monta à 22-16. Persistance du pouls alternant.

Le 7 mars, signes de broncho-pneumonie. Aggravation progressive des symptômes et mort le 24 mars, moins de six mois après le début de la maladie.

En ce qui concerne l'hypertension, en l'absence de signes d'insuffisance rénale, on avait fait le diagnostic d'hypertension vasculaire essentielle, avec insuffisance cardiaque secondaire.

Autopsie :

Cœur : Très hypertrophié et dilaté, pesant 880 grammes. L'hypertrophie portait surtout sur le ventricule gauche, dont les parois mesuraient 2 centimètres d'épaisseur. Cœur légèrement graisseux. Valves normales. Artères coronaires lisses et perméables. Aorte normale. Gros vaisseaux normaux.

Poumons : OEdème et broncho-pneumonie de chaque côté.

Reins : Pèsent ensemble 320 grammes. Décapsulation un peu difficile. Quelques irrégularités. Gros vaisseaux du rein un peu

épaissis. Infarctus organisé dans la couche corticale du rein droit.

Au microscope, congestion passive marquée, mais pas de lésion artérioscléreuse des fines artérioles. Épaississement de l'intervalle des vaisseaux arqués et interlobulaires. Glomérules normaux, à part la congestion; pas de prolifération épithéliale ni endothéliale; pas d'exsudation dans les capsules glomérulaires. On trouvait quelques glomérules fibreux, mais en nombre infime.

Surrénales : Surrénale droite, 25 grammes, large tumeur remplaçant presque toute la glande, englobant corticale et médullaire. Il ne restait qu'une minime portion de tissu normal. Tumeur molle, un peu élastique, de couleur grisâtre, contenant des portions nécrotiques jaunes.

Surrénale gauche, 10 grammes, contenant dix petits adénomes corticaux. Hyperplasie corticale avec la structure microscopique habituelle; cellules riches en lipoides et dispersées en formations fasciculaires irrégulières.

L'examen histologique de la surrénale droite révélait un aspect différent; par endroits, l'aspect et la disposition des cellules étaient nettement corticaux; ailleurs, la prolifération était plus atypique; noyau vésiculaire et cytoplasme tacheté uniformément. Disposition cellulaire alvéolaire. Quelques capillaires sanguins dans les cloisons conjonctives. Surfaces nécrosées étendues. Ça et là, reliquats d'hémorragies. Phagocytes éparpillés chargés d'hémosidérine. Il semble que cet hypernéphrome se soit développé aux dépens d'un adénome cortical.

Pas de tissu surrénal accessoire le long du cordon spermatique ni ailleurs. Pas de modification pathologique des autres organes.

Artérioles des divers viscères : normales.

II. — *Formes cliniques s'accompagnant d'un syndrome endocrinien.*

A. — *Forme avec syndrome d'insuffisance surrénale.*

Il semblerait que l'insuffisance surrénale dût être fréquente au cours de l'évolution des tumeurs capsulaires, la prolifération néoplasique devant, en effet, tarir la sécrétion normale, l'atteinte bilatérale étant habituelle. En fait, il n'en

est rien, et rares sont les cas d'insuffisance surrénale aiguë dans lesquels des tumeurs corticales sont en cause.

On n'a presque jamais affaire à un syndrome addisonien complet. On en cite cependant quelques cas. Telles sont les observations de Gaillard et Gawadias (1908), de Breton et Looten : l'autopsie avait montré des néoplasmes corticaux. Plus récemment, Lohéac en a publié deux cas dans sa thèse, de même que Rimbaud, Puech et Dufoix. Dans un cas de Sabrazès et Husnot, l'insuffisance était due à un cancer métastatique des surrénales. En général, il s'agit seulement de quelques éléments du syndrome, et l'on ne peut parler que d'*addisonisme*.

Ce syndrome addisonien fruste comporte le plus souvent les symptômes suivants, qui peuvent exister isolément ou se trouver réunis en nombre plus ou moins grand :

L'*asthénie* est en général intense, précoce, et s'accompagne d'un épuisement musculaire plus considérable que dans les autres cancers.

L'hypotension artérielle porte à la fois sur la maxima et la minima, elle est instable et augmente avec la fatigue.

Les vomissements sont fréquents de même que les douleurs lombaires.

Robert et Debove ont insisté sur l'accélération du pouls avec un affaiblissement des pulsations cardiaques. Debove attribue ce phénomène à l'action physiologique déficiente des capsules surrénales sur la circulation et le tonus vasculaire.

La *pigmentation* bronzée généralisée de la peau est rare, mais la pigmentation parcellaire et régionale est assez fréquente. Elle a une distribution caractéristique. Le plus souvent elle intéresse la peau du visage au niveau du front, les aisselles (Dickinson), la face d'extension des avant-bras (Adrian). Stevens, sur 73 observations, notait dans 20 p. 100 des cas la pigmentation cutanée.

Farid, dans sa thèse, signale deux cas personnels. Dans l'un, la teinte bronzée était diffuse, dans l'autre, elle était localisée dans le dos et vers les aisselles sous forme de grosses

taches. A côté de ce tableau clinique, on a décrit récemment un certain nombre de *signes humoraux*, à savoir : la diminution de la réserve alcaline, l'augmentation de l'azote non protéique, l'hypoglycémie et l'hypochlorémie, mais ces modifications chimiques sont peu intenses, d'apparition tardive.

Le tableau d'addisonisme est parfois noyé dans un syndrome pluriglandulaire, comme dans ce cas d'insuffisance surrénale par adénomes corticaux associée à une sclérodémie généralisée qu'ont publié Laederich, Mamou et Beauchesne (1932).

Ainsi, ces manifestations d'addisonisme au cours des néoplasies cortico-surrénales sont la rareté, et nous en expliquerons les raisons au chapitre de la pathogénie.

B. — Formes s'accompagnant d'un syndrome génito-surrénal.

Par syndrome génito-surrénal on entend, depuis les travaux d'Apert, de Gallais et Danés, l'ensemble des manifestations génitales et dystrophiques provoquées par le développement des néoformations bénignes ou malignes de la cortico-surrénale. Ce syndrome apparaît aussi bien chez la femme que chez l'homme. Mais il est plus fréquent chez la femme, où il se manifeste essentiellement sous forme de pseudo-hermaphrodisme surrénal et d'hirsutisme avec virilisme; chez l'homme, il comporte avant la puberté un syndrome de macrogénitosomie précoce et, après la puberté, des phénomènes de féminisation inconstants.

Nous allons donc étudier successivement, chez la femme et chez l'homme, les manifestations variées du syndrome génito-surrénal.

a) LE SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL CHEZ LA FEMME.

1° LE PSEUDO-HERMAPHRODISME SURRÉNAL.

Lorsque la tumeur se développe avant la naissance ou dans la première enfance, elle donne lieu à des symptômes décrits sous le nom de pseudo-hermaphroditisme.

Il faut d'abord s'entendre sur cette dénomination et ne pas confondre pseudo-hermaphrodisme et hermaphrodisme vrai.

On dit qu'il y a hermaphrodisme vrai lorsque les deux glandes sexuelles coexistent et sont vérifiées par l'examen histologique. Ce cas est extrêmement rare.

Quant au pseudo-hermaphrodisme, il est réalisé lorsqu'il y a coexistence chez un même individu de glandes sexuelles d'un sexe avec des organes génitaux externes plus ou moins développés du sexe opposé. Lorsque les organes génitaux internes sont féminins et les organes génitaux externes masculins, le pseudo-hermaphrodisme est dit *gynandroïde*; dans le cas contraire, il est dit *androgynoïde*. Le pseudo-hermaphrodisme surrénal est toujours gynandroïde.

Les dystrophies n'intéressent pas seulement les organes génitaux internes et externes, elles s'accusent encore par des modifications des caractères sexuels secondaires.

A l'examen des organes génitaux externes, ces malades se présentent comme des hommes. On constate l'existence d'un clitoris très développé avec un gland et un prépuce et pouvant simuler un pénis. L'urètre est plus ou moins complet, mais présente toujours un certain degré d'hypospadias. Le scrotum est bien conformé, avec une vaginale complète, mais ses plis sont plutôt longitudinaux, alors qu'ils sont transversaux chez l'homme normal. A la palpation, on sent dans ces bourses de petits nodules graisseux, pouvant faire croire à la présence de testicules (cas de Krokiewicz). Le toucher rectal révèle quelquefois l'existence d'une petite prostate et de vésicules séminales, comme dans le cas bien connu de Greichio. Les organes génitaux internes sont du type féminin. Le plus souvent ils sont atrophiés et l'on observe même l'atrésie du vagin. Leur réduction est telle qu'ils ne sont pas accessibles au toucher rectal et l'on ne les découvre qu'à l'autopsie.

Les caractères sexuels secondaires sont mixtes. Ils participent à la fois du sexe féminin (adiposité, seins plus ou

moins atrophiés et adipeux, écoulement menstruel, faisant croire à des hématuries) et du sexe masculin (pilosité de la face, de la poitrine, de l'abdomen et des cuisses, voix grave).

Les comportements sexuel et psychologique sont masculins. Ces individus vivent en hommes, certains même épousent des femmes (cas de Fibiger). La tumeur surrénale responsable de ces dystrophies est généralement un adénome plus ou moins important de la corticale. La tumeur est rarement diagnostiquée durant la vie de l'individu, tardivement elle peut se révéler par une masse et des douleurs dans la région lombaire. Habituellement, ces malformations sont compatibles avec une longue survie et il est rare d'assister à la transformation maligne de l'adénome.

2° LE SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL CHEZ LA FEMME AVANT LA PUBERTÉ.

Chez la petite fille, ces tumeurs de la corticale se traduisent par un développement somatique précoce et l'apparition de caractères sexuels secondaires du type masculin.

Le développement physique est rapide. Ces enfants se présentent parfois sous l'aspect de femmes adultes. On a observé fréquemment l'ossification des épiphyses. L'hypertrophie musculaire est possible (Sezary). L'obésité est presque toujours associée à ces modifications. Elle est surtout localisée au visage, au tronc et à l'abdomen (cas de Fox, Ogle, Bullock et Sequiera).

Il se produit une poussée de poils sur le visage, le tronc et les extrémités, de même qu'au niveau des parties génitales. Les glandes mammaires augmentent de volume. La peau devient rouge, épaisse, sèche, avec des poussées d'acné le plus souvent. La voix devient profonde et rauque.

Les transformations au niveau des organes génitaux sont variables et plus ou moins importantes. Le clitoris augmente de taille et devient péniforme. Les grandes lèvres s'accroissent et sont rouge foncé.

Habituellement, ces malades n'ont pas de menstruations,

c'est pourquoi l'on ne peut pas parler chez elles de véritable puberté précoce. Il y a cependant des exceptions : un cas, rapporté par Bullok et Sequiera, d'une fillette dont les règles apparurent à l'âge de 10 ans et un autre cas, cité par Cecil, dans lequel les menstrues débutèrent à l'âge de 2 ans. Au point de vue psychique, ces enfants présentent souvent de l'apathie et se comportent en garçons. Leur instinct sexuel n'est nullement éveillé. Les tumeurs responsables de ce syndrome sont très malignes. Leur évolution peut se faire en quelques mois ou quelques années, mais elle est toujours fatale et aboutit à la mort par cachexie.

3° LE SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL CHEZ LA FEMME APRÈS LA PUBERTÉ ET AVANT LA MÉNOPAUSE.

Ce syndrome est celui du virilisme surrénal classique. Survenant chez la femme pubère, il se manifeste par la disparition des signes caractéristiques féminins (déféminisation) et par l'apparition de caractères sexuels secondaires masculins, qui normalement font défaut chez la femme (masculinisation).

Le syndrome évolue en deux phases. Une première phase endocrinienne d'hyperfonctionnement, se traduisant essentiellement par de l'hypersthénie et du virilisme, et une deuxième phase tumorale et cachectique.

a. Phase d'hyperfonctionnement. — Les premiers symptômes sont généralement des troubles menstruels. Les menstruations, d'abord diminuées, finissent par cesser. D'autres fois, l'aménorrhée est brutale. Cette aménorrhée est totale et rebelle à tous les traitements. A l'époque correspondant aux menstrues, il y a souvent des céphalées. Peu de temps après, ou coïncidant avec l'arrêt des menstrues, commencent les signes de masculinisation. Il y a un accroissement marqué des poils, dénommé hirsutisme par Apert. Ces poils affectent une topographie masculine. Ils apparaissent en premier lieu au niveau du visage, sous forme de barbe et de moustache.

Cette pilosité exagérée du visage s'accompagne fréquemment d'une calvitie fronto-pariétale du type masculin. Ailleurs, sur le tronc, les poils se développent entre les seins et dans la région interscapulaire. Sur l'abdomen, les poils pubiens remontent le long de la ligne blanche jusqu'à l'ombilic. Au niveau des membres, les poils se développent comme chez l'homme.

En même temps que l'hirsutisme, apparaît l'obésité. Cette obésité a une localisation masculine également. Elle commence souvent par la face et le cou et se continue aux épaules, à la partie supérieure du thorax et à l'abdomen. Les membres sont généralement respectés. La peau devient sèche, épaisse et ichtyosique. Le visage est souvent vultueux et coloré, il présente quelquefois de l'acné, qui s'étend à la poitrine et aux épaules.

Des stries atrophiques sont visibles sur l'abdomen, les cuisses, les aines, les flancs, les seins. Enfin, on observe encore une pigmentation gris sale de la face, du bord antérieur des aisselles, de la face postérieure des bras et des avant-bras. Cette pigmentation est différente de la teinte brunâtre des addisoniens.

La voix devient profonde et masculine. Chez la jeune femme, elle est souvent rauque, comme chez le jeune garçon à la puberté. A l'examen laryngoscopique, les cordes vocales sont augmentées de volume.

Les organes génitaux sont également le siège de modifications profondes. Mais celles-ci apparaissent plus lentement que les précédentes. Le clitoris prend peu à peu de grandes dimensions et ressemble à un pénis. Il peut être le siège de phénomènes d'érection. Les lèvres augmentent de volume, surtout les grandes lèvres, qui deviennent rouge. L'utérus peut être normal ou atrophie. Dans de nombreux cas, les ovaires ont été trouvés à l'opération petits et atrophiques. Au toucher rectal et vaginal, il y a perte de l'habituelle sensibilité ovarienne.

Les glandes mammaires s'atrophient et sont infiltrées par la graisse.

Au point de vue psychique, le comportement devient masculin. Il y a souvent des troubles mentaux, avec phénomènes d'agitation, d'angoisse et d'épilepsie.

En ce qui concerne les modifications de l'instinct sexuel, on a parlé d'inversion sexuelle impérieuse, mais le plus souvent on observe une frigidité complète.

A ce stade, la malade est hypersthénique. Sous son adiposité, elle cache souvent un développement musculaire qui lui donne une supériorité athlétique. L'état général est assez bon. Il y a généralement augmentation du métabolisme basal. L'hypertension est fréquente, de même que la glycosurie.

β. Phase tumorale et cachectique. — La première phase dure de quelques mois à un ou deux ans, au bout desquels se fait une altération brusque de l'état général. Il se produit un amaigrissement rapide et à l'hypersthénie succède la myasthénie. Il y a accélération du pouls et chute de la tension artérielle. Bientôt, apparaissent des œdèmes de la face et des membres inférieurs. Il y a abolition des réflexes et mort par syncope cardiaque, crise convulsive ou autre complication intercurrente. La durée totale de l'affection varie de six mois à deux ans.

Ces manifestations de virilisme surrénal sont dues à la présence de tumeurs très malignes, dont l'évolution est presque toujours fatale. La tumeur ne révèle pas toujours sa présence. Mais généralement les signes locaux de tumeurs apparaissent un an après le début des premières manifestations, ils sont identiques à ceux décrits dans les formes cliniques à tumeurs abdominales.

4° LE SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL CHEZ LA FEMME APRÈS LA MÉNOPAUSE.

Chez les femmes ayant dépassé la ménopause, le syndrome est plus ou moins fruste. Il n'y a naturellement pas de modifications des règles. On note de l'hyperpilosité, mais il n'y

a pas de modifications importantes au niveau des organes génitaux. Dans un cas de Goldschwend, l'hirsutisme et la cachexie étaient les deux seuls symptômes. Il y aurait surtout des troubles psychiques.

5° Achard et Thiers ont individualisé une forme dans laquelle il y a association d'une tumeur corticale avec obésité, hypertrichose et diabète.

b) LE SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL CHEZ L'HOMME.

1° AVANT LA PUBERTÉ.

Lorsque la tumeur corticale apparaît chez l'homme avant la puberté, il se produit un syndrome de *macrogénitosomie précoce*. Il y a augmentation de la force et du développement musculaire, donnant ainsi le type herculéen. Vers l'âge de 3 à 5 ans, on assiste à une croissance anormalement rapide de ces enfants, qui atteignent la taille d'un adolescent (1 m. 38 à 5 ans dans l'observation de Linser). En même temps que le développement musculaire précoce, se montrent des caractères sexuels secondaires hors de proportion avec l'âge du petit malade. Des poils noirs, épais et bien fournis, apparaissent sur le visage, le corps, les extrémités et les parties génitales. Les organes génitaux sont également de volume et peuvent atteindre la taille de ceux de l'adulte. L'érection et l'éjaculation sont possibles, mais il n'y a pas d'hyperactivité sexuelle et la spermatogénèse est incomplète.

En général, la peau est plus sèche que normalement et l'acné, si fréquent à la puberté, apparaît souvent sur la face et la poitrine.

Le développement musculaire est considérable pour l'âge des malades et leur donne une carrure athlétique. D'autre part, on assiste quelquefois à l'ossification prématurée des os et à la résorption des cartilages épiphysaires. Ces enfants sont des hypersthéniques. Mais leur développement mental ne va pas de pair avec leur développement physique. Si

quelquefois des goûts précoces apparaissent (comme le besoin de fumer le cigare dans un cas), on observe par contre souvent la sénilité précoce et l'idiotie (Harnie et Pflenos). L'évolution de ces tumeurs chez l'enfant est grave, elle aboutit à la mort par cachexie en deux ou trois ans.

2° APRÈS LA PUBERTÉ.

Chez l'homme, après la puberté, les cas de tumeur cortico-surrénale s'accompagnant de manifestations endocriniennes sont très rares. Les symptômes habituels sont la fatigue associée à la présence d'une tumeur dans l'abdomen. Mais lorsqu'il se produit des manifestations endocriniennes elles peuvent se traduire chez l'homme par un syndrome d'inversion sexuelle.

Dans notre cas, le malade présentait bien des signes de féminisation, tels que la pauvreté générale du système pileux, en particulier au niveau des parties génitales, de même que la voix gracile. D'autre part, ses organes génitaux étaient d'apparence tout à fait infantile : la verge petite, de même que les testicules, dont l'un était complètement atrophié. L'examen de ceux-ci montrait une spermatogénèse incomplète s'arrêtant au stade des oxocytes avec dégénérescence des cellules séminales néoformées. La glande interstitielle était également très réduite.

Nous avons cherché dans la littérature des observations semblables, celles-ci se sont montrées très rares. Geschicter rapporte le cas d'un homme de 44 ans chez qui une tumeur des surrénales coexistait avec l'atrophie du pénis et la perte de l'appétit sexuel.

Hull cite deux cas avec gynécomastie. Busch décrit également un cas de gynécomastie, mais avec lactation chez un homme de 27 ans. Dans l'observation de Bittorf et Mathias, on note de la gynécomastie avec en plus de l'atrophie des deux testicules et de l'impuissance génitale. Dans presque tous les cas, il s'agissait de tumeurs malignes dont l'évolution vers la mort se fit en six ou huit mois.

Simpson a décrit récemment (1938) un cas d'épithélioma du cortex surrénal ayant produit de la féminisation chez un homme adulte.

Enfin, Lisser a décrit un cas de gynécomastie avec lactation chez l'adulte.

Ainsi, notre observation s'intègre bien dans le cadre des cortico-surrénalomes à forme endocrinienne chez l'homme adulte. Cette forme est encore peu connue étant donné la rareté des cas. Mais dès maintenant on pourra penser à un cortico-surrénalome en présence d'une tumeur de l'hypocondre s'accompagnant de symptômes endocriniens, tels que ceux que nous avons décrits. De même que chez la femme on parle de *virilisme surrénal*, il semble que chez l'homme, dans des conditions homologues, on puisse également parler de ce que nous appellerons, pour résumer ce syndrome en un mot, » le *mulierisme surrénal* ».

EXEMPLES D'OBSERVATIONS SE RAPPORTANT A DES TUMEURS
S'ACCOMPAGNANT DE SYNDROMES ENDOCRINIENS

A. — Forme avec syndrome addisonien à évolution rapide.

OBSERVATION VI.

(P. RIMBAUD, Soc. méd. des hôp. de Paris, 1933.)

M. R..., âgé de 45 ans, entre dans le service du Professeur Vires, le 12 novembre 1932, pour « amaigrissement et fatigue générale ». Dans ses antécédents, on note, à l'âge de 8 ans, une péritonite tuberculeuse, et, il y a six mois, un traumatisme thoracique, auquel le malade veut rapporter ses malaises actuels.

Il accuse depuis le mois de septembre une diminution de forces importante; le moindre effort entraîne chez lui une fatigue invincible. L'appétit est cependant conservé, léger amaigrissement.

Quinze jours avant son entrée, le malade constate que ses tégu-

ments deviennent bronzés, et c'est effectivement un addisonien typique qui se présente à notre examen.

Pigmentation caractéristique sur tout le corps. Taches brunes sur la muqueuse buccale. Ligne blanche positive. Tension : 9,5-6. Température oscillant entre 37 et 38 degrés.

En quelques semaines, les événements se précipitent. Apparition d'œdème malléolaire, anorexie complète, asthénie extrêmement prononcée, empêchant tout mouvement, formation d'un petit épanchement pleural provoquant une toux pénible. Mort par collapsus un mois après son entrée.

Les principaux examens pratiqués avaient donné les résultats suivants :

Bordet-Wassermann, négatif.

Azotémie, 0,20 par litre.

3.500.000 globules rouges, 16.000 globules blancs.

Pas de bacilles de Koch dans l'expectoration malgré plusieurs recherches.

Du point de vue clinique, le cas paraissait donc simple. Maladie d'Addison chez un malade à antécédents bacillaires nets (péritonite), rôle favorisant possible du traumatisme thoracique.

L'autopsie, pratiquée huit heures après la mort, révèle dans la capsule surrénale droite la présence d'un kyste central à parois déchiquetées. Il ne reste plus de la zone corticale qu'une couche assez mince et friable.

La capsule surrénale gauche paraît indemne.

Épanchement séro-fibrineux dans la plèvre gauche. Légère ascite.

Le poumon gauche est adhérent, mais il n'existe aucune trace de lésion tuberculeuse évolutive de l'appareil respiratoire. Grosse réaction ganglionnaire hilare.

Les autres organes ne présentent aucune lésion macroscopique.

Examen histologique. — Prolifération épithéliale bilatérale à type d'adénome ayant entraîné dans la glande droite une nécrose complète du centre de l'organe.

B. — Formes avec pseudo-hermaphrodisme.

OBSERVATION VII.

(MEIXNER.)

Enfant ayant des organes génitaux externes masculins, des organes génitaux internes d'aspect féminin : corps analogues à des ovaires, formation analogue à des ligaments larges, présence d'organes mâles bien développés : testicules, canaux déférents, vésicules séminales, prostate, urètre. L'examen histologique montra qu'il n'existait pas d'ovaire, mais des testicules et deux adénomes développés aux dépens de surrénales accessoires.

Les surrénales étaient de grosseur normale.

OBSERVATION VIII.

(ENGELHARDT.)

Individu mort à 39 ans d'un cancer utérin. Elevé en homme, c'est en homme qu'il s'est toujours comporté.

Ses organes génitaux externes sont masculins : petit pénis de 4 centimètres de long, hypospade pénien, prépuce peu développé, scrotum peu apparent, sans testicule. Ses organes génitaux internes sont féminins : utérus, ligaments larges, trompes, ovaires, cancer du col utérin avec envahissement des ligaments larges.

A 27 ans, il avait épousé une femme de 47 ans, car, disait-il, « je n'aurais pu en satisfaire une plus jeune »; il eut des coïts rares, avec érections, mais il ne peut préciser s'il existait une éjaculation. Son facies était nettement masculin; traits durs, barbe forte, en collier, moustaches bien fournies, voix masculine. Les contours du corps étaient féminins : « La poitrine parfaite de femme », seins très chargés en graisse. Systèmes musculaire et osseux peu développés, riche pannicule adipeux; abdomen féminin. Les ovaires ont un parenchyme normal, mais contiennent peu de follicules de de Graaf et leur développement est peu avancé.

Il existe au niveau du pôle inférieur du rein gauche *une tumeur développée aux dépens d'une surrénale aberrante.*

C. — Formes avec virilisme surrénal.

1° *Chez l'enfant.*

OBSERVATION IX.

(Moggi.)

Fille de 18 mois, née à terme, de parents bien portants; premières dents à 6 mois; vers le huitième mois, apparition d'une toison pubienne maintenant bien développée et de poils de 3 cm. 5 sur les hanches, le tronc et les membres; pas de poils aux aisselles.

Il y eut quelques menstruations irrégulières. Les grandes lèvres sont normales, le clitoris est hypertrophié : longueur 15 millimètres, avec prépuce bien développé. L'orifice urétral, l'hymen, le vagin, sont normaux, l'utérus est de volume normal; il n'y a pas d'hypertrophie des glandes mammaires. La voix est grave, nettement masculine. La taille est normale avec un certain degré d'obésité. Le psychisme est normal pour son âge. Le thymus, la thyroïde, la selle turcique, sont de dimensions normales.

Dans l'hypocondre gauche, volumineuse tumeur, qui paraît rénale. Rien d'anormal par ailleurs.

Extirpation chirurgicale d'un cortico-surrénalome vérifié à l'histologie; l'aspect général est d'un adénome bénin, mais il existe par endroits des signes de dégénérescence maligne. Revue deux ans plus tard, on constate une diminution notable du système pileux, le pannicule adipeux est moins épais, la voix est toujours profonde.

OBSERVATION X.

(KENNEDY et LISTER.)

Jeune fille de 13 ans 1/2, sans antécédents; grossit beaucoup depuis six mois, se plaint depuis quatre mois de douleurs lombaires. En même temps, les organes génitaux externes croissent rapidement, mais les règles n'apparaissent pas. Le psychisme est normal pour son âge.

La taille est de 137 centimètres (taille normale : 148 cm.). Le poids est de 43 kg. 500 (poids normal pour sa taille, 30 kg.; pour son âge, 25 kg. 700).

Moustache noire peu abondante, hirsutisme très marqué des épaules et de la région interscapulo-vertébrale; toison pubienne épaisse et à topographie masculine; grandes lèvres hypertrophiées, clitoris de femme adulte. Facies vultueux et ridé, qui lui donne l'aspect d'une petite vieille.

Adiposité marquée du tronc, contrastant avec une gracilité des membres.

Abolition des réflexes rotuliens avec diminution de la force et atrophie des membres inférieurs; ces phénomènes sont rapportés à une métastase vertébrale que ni la radiographie ni l'autopsie ne montrèrent.

Tumeur rénale gauche du volume d'une tête de fœtus à terme. Le reste de l'examen est négatif, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Intervention par voie lombaire. Extirpation pénible mais complète d'une tumeur surrénale pesant 5 kg. 910.

Examen histologique : *cortico-surrénalome malin*. La malade paraît bien supporter le shock opératoire; son pouls est bien frappé, le facies bien coloré, les extrémités chaudes, le ventre souple, quand, trente-six heures après l'intervention, brusquement, pouls filant, extrémités refroidies, mort en quelques heures.

L'autopsie n'explique pas cette mort brutale : la surrénale droite est intacte, il n'y a pas d'hémorragie, pas d'infection de la plaie ni du péritoine.

On note une métastase pleurale; l'utérus est infantile, les ovaires sont normaux, nullement atrophiés à l'examen microscopique.

2° Chez la femme adulte.

OBSERVATION XI.

(MAUCLAIRE.)

Il s'agit d'une femme de 38 ans qui présente une tumeur abdominale en évolution depuis six ans; le premier signe fut l'aménor-

rhée, puis apparurent les signes suivants : hirsutisme de la face, du cou, du thorax; le facies devient nettement masculin, les seins s'atrophient, le corps perd ses formes arrondies, les reliefs musculaires sont très marqués, la voix est devenue grave. Il existe une hypertrophie nette du clitoris sans autre malformation; l'appétit sexuel n'est pas modifié.

A l'intervention, tumeur surrénale droite du volume d'un gros poing; d'extirpation très laborieuse; examen histologique : *épithélioma-cortico-surrénal*.

Deux mois après l'intervention; les règles, supprimées depuis plusieurs années, réapparaissent. L'évolution ultérieure n'est pas indiquée.

OBSERVATION XII.

(CROSBIE et SMITH.)

Femme de 38 ans qui vient consulter pour pyurie et fièvre. Normalement réglée jusqu'à 29 ans, puis aménorrhée complète; progressivement hirsutisme du visage, du thorax et de l'abdomen, clitoris très augmenté. On constate l'existence d'une grosse tumeur du flanc droit, et, par la pyélographie double, on reconnaît que cette tumeur refoule le rein droit au-delà de la ligne médiane.

A l'opération, volumineuse tumeur de la surrénale droite. La malade guérit, les phénomènes de pyélonéphrite s'amendent et le rein droit est vu à la pyélographie, revenu à sa place normale.

Trois semaines après la sortie de l'hôpital, les règles reviennent; la croissance des poils s'arrête. Examen histologique : *adénome bénin de la cortico-surrénale*.

OBSERVATION XIII.

(GUÉMÈS.)

Femme adulte, sans antécédents pathologiques. N'a jamais été enceinte. Les signes suivants apparaissent successivement : aménorrhée totale et définitive, hypertrichose de la face et des bras; force physique d'abord très augmentée, puis apparaît de l'as-

thénie, obésité rapide (12 kg. en seize mois), augmentation du volume du ventre, hypertrophie du clitoris. Meurt de cachexie. L'autopsie montre une sclérose ovarienne double, *épithéliomacortico-surrénal droit* avec métastases hépatiques.

3° Après la ménopause.

OBSERVATION XIV.

(TUFFIER.)

Femme de 62 ans, entre en décembre 1913 pour métrorragies abondantes avec signes physiques de fibrome. Glycosurie à 70 grammes par jour; développement très marqué du système pileux, barbe et moustache noires très fournies; calvitie fronto-pariétale. Facies vultueux, légère exophtalmie; voix grave; membres musclés, d'aspect nettement masculin; clitoris très hypertrophié (4 cm.) avec prépuce très développé; vigueur peu commune; se livre sans fatigue à des travaux pénibles (labourer, bêcher). Tous ces troubles sont apparus depuis la ménopause. La tension artérielle est de 20-13. Cholestérinémie à 1 g. 90. Le reste de l'examen est négatif. Laparotomie le 3 novembre 1914 :

- 1° Gros utérus, volume tête de fœtus à terme;
- 2° Dans la région surrénale, masses bilatérales du volume d'un demi-rein, de consistance fibro-lipomateuse;
- 3° Ovaire gauche atrophié;
- 4° Tumeur du volume d'une noix développée à la place de l'ovaire droit.

On pratique une hystérectomie subtotale sans incident.

L'examen histologique donne les résultats suivants :

L'utérus est le siège d'une hypertrophie simple du type de celui de la grossesse; l'ovaire gauche est atrophié; quant à la tumeur de l'ovaire droit, on hésite entre une *tumeur cortico-surrénale* ou une *tumeur développée aux dépens des cellules à lutéine de l'ovaire*.

Il n'a pas été pratiqué de biopsie des tumeurs surrénales.

D. — Macrogénitosomie précoce.

OBSERVATION XV.

(GORDON et BROWDER.)

Garçon de 3 ans, présentant les signes de la puberté précoce dont les premières manifestations apparurent à 9 mois. Enfant hereule, voix d'homme, moustache bien fournie, poils pubiens et organes génitaux externes d'un garçon vigoureux de 16 ans. Ossification prématurée.

L'autopsie montre un carcinome de la surrénale gauche avec métastases pulmonaires.

Il n'y avait pas de surrénale à droite. Il n'y avait pas non plus de veine surrénale droite; le thymus, le pancréas, les testicules, l'hypophyse, étaient normaux. Les testicules ne montraient pas d'activité spermato-génétique.

OBSERVATION XVI.

(ESCHBACH.)

Garçon de 12 ans, normal jusqu'à 8 ans; à ce moment, il commence à grandir rapidement et son ventre augmente de volume. Taille, 1 m. 37 (normale, 1 m. 35); poids, 58 kilos (normal, 30 kg.); circonférence de la poitrine en inspiration, 0,84; pointure des chaussures, 40; tour de tête, 55 centimètres.

Hirsutisme de la face (moustache et barbe abondantes); poitrine velue, poils nombreux et forts sur les aisselles et le pubis; verge d'adulte, testicules petits; varicocèle; pas de manifestations de l'instinct sexuel; caractère resté celui d'un enfant; apathie marquée.

Tumeur de l'hypocondre droit saillant sous les fausses côtes, remplissant l'espace de Traube; la radioscopie montre que cette tumeur refoule en haut le cœur, à droite l'estomac. Pas d'autres signes fonctionnels que lassitude progressive.

Laparotomie, extirpation impossible; biopsie : *épithélioma typique cortico-surrénal*. Mort quelques mois plus tard.

OBSERVATION XVII.

(PITTMANN.)

Petit garçon de 3 ans dont le poids et la taille étaient nettement supérieurs à la normale. Sa dentition était presque complète et il s'agissait de dents définitives. Il présentait, disséminés sur tout le corps, des poils nombreux et assez forts.

Mort à 3 ans 1/2, et l'autopsie montre une tumeur de la cortico-surrénale pesant 2 kilos.

E. — Féminisation chez l'homme adulte.

OBSERVATION XVIII.

(BUSH.)

Homme de 27 ans. Présente depuis deux mois une hypertrophie indolore des deux seins, et peut faire jaillir, par le mamelon bien développé, quelques gouttes d'un liquide laiteux. Dans les trois dernières semaines, tumeur ganglionnaire du cou. Biopsie : tissu très vasculaire dont l'aspect rappelle, sans qu'on puisse affirmer, l'hypernéphrome.

Meurt peu après : *épithélioma cortico-surrénal* gauche avec métastases pulmonaires; l'aspect histologique des seins est celui de mamelles en lactation.

OBSERVATION XIX.

(MATHIAS.)

Homme de 26 ans qui présentait une dyspnée intense depuis mars 1918. A ce moment, on note un accroissement considérable du volume des deux seins et, quelques mois plus tard, l'atrophie des deux testicules. En février 1919, apparaît l'impuissance génitale et, un mois plus tard, une tumeur de l'hypocondre gauche,

puis des métastases hépatiques avec signes de compression de la veine cave.

Meurt en juillet 1919 : *épithélioma cortico-surrénal*.

Les deux seins avaient l'aspect histologique de seins en lactation.

Les testicules étaient très petits. Spermatogénèse nette, cellules interstitielles à peine développées.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

En étudiant les formes cliniques des cortico-surrénalomes, nous avons vu combien leur symptomatologie était touffue et variable. Aussi, pour étudier leur diagnostic, devons-nous reprendre chacune de ces formes l'une après l'autre.

1. — *Cortico-surrénalome à forme de tumeur abdominale.*

a) *Cas où le diagnostic est impossible.* — Il n'y a aucune tumeur palpable, seulement quelques troubles digestifs et de vagues douleurs lombaires.

b) *Cas où la tumeur est perceptible.* — Il arrive que la tumeur et le rein soient latéralement perceptibles. Dans ce cas, on constate un sillon entre le rein et la tumeur, et le diagnostic est évident. Mais cette éventualité est très rare.

Le plus souvent, on ne perçoit qu'une seule tumeur et le diagnostic devra être fait avec les tumeurs du rein, de la rate et du foie ou de la vésicule biliaire. Les signes différentiels que donnent les auteurs dans ces cas ne sont pas très pathognomoniques. Ainsi, pour le rein, en dehors du cas cité plus haut, le contact lombaire serait moins nettement perçu dans les tumeurs de la surrénale que dans celles du rein. Un moyen de diagnostic peut être fourni par la ponction de la tumeur et l'étude histologique des frottis. C'est ainsi que, dans notre cas, la ponction de la masse tumorale ramena les cellules tumorales.

Quant il s'agit d'une tumeur surrénale gauche, le diagnostic se pose avec une tumeur splénique. Selon Cooper, l'es-

l'omac serait refoulé de gauche à droite dans le cas de tumeur splénique, et d'arrière en avant en cas de tumeur surrénale.

Dans le cas de tumeur surrénale droite, le diagnostic se pose avec une hépatomégalie. Cooper a voulu voir dans l'étude de la circulation collatérale un moyen de diagnostic. C'est ainsi que, dans les cas de tumeur surrénale droite, la veine cave inférieure serait rapidement comprimée, et la circulation dans les veines superficielles se fera surtout de bas en haut. Il y a souvent de l'ascite, qui vient obscurcir le diagnostic.

Suivant Cooper, les troubles sensitifs, produits dans le territoire du dixième nerf lombaire, pourront constituer un signe de présomption de tumeur surrénale.

Le *radiodiagnostic* fournit dans certains cas d'excellents résultats. Il est précieux et peut permettre un diagnostic précoce lorsque la tumeur n'est pas encore perceptible à la palpation. Celle-ci est révélée soit par sa propre image, soit par les déplacements d'organes voisins. Dans ce dernier cas, la pyélographie, après injection d'urosélectan, pourra montrer l'uretère nettement refoulé vers la ligne médiane par la tumeur. Le rein pourra être également luxé et abaissé, et l'on devra distinguer cette ptose de la néphroptose congénitale. Dans le premier cas, le pôle supérieur du rein serait refoulé le plus souvent en bas et en dedans avec le hile rénal regardant en bas, tandis que, dans la néphroptose congénitale, le hile regarderait en avant.

Dans quelques cas, l'invasion du rein par la tumeur a été révélée à la pyélographie par la présence d'ombres irrégulières dans le bassin. Mais, dans ce cas, le diagnostic est difficile avec une tumeur du pôle supérieur du rein. La tumeur elle-même peut être mise en évidence par les rayons X; la méthode de choix est alors le pneumopéritoine. Carelli, en 1921, montra le premier que l'injection d'oxyde de carbone dans le péritoine pourrait permettre de voir le rein et la capsule surrénale isolément. En 1929, Langeron

met en évidence une tumeur de la surrénale par infiltration d'air dans le péritoine. Depuis, la méthode par le pneumopéritoine a été perfectionnée (Cahill) et a fait ses preuves, car de nombreux cas de cortico-surrénalomes ont été ainsi précocement diagnostiqués. Cette méthode a donc une réelle valeur pour mettre en évidence les surrénales normales ou pathologiques.

L'air injecté dans la cavité péritonéale est déplacé à la main vers la région où siège la surrénale; il enveloppe alors complètement la surrénale, qui se trouve ainsi isolée du pôle supérieur du rein. A la radio, il est possible de suivre le contour de la glande et d'apprécier les modifications de forme, de taille, et de position, de l'ombre surrénalienne pour avoir un diagnostic soutenable de tumeur et savoir s'il y a présence ou non d'une ombre de surrénale normale du côté opposé.

II. — *Cortico-surrénalome à forme métastatique.*

Dans ces formes, d'allure souvent primitive, le diagnostic est pratiquement impossible. Dans les formes pleuro-pulmonaires, le diagnostic se ramène à celui des cancers des poumons et de la plèvre. Dans les formes médiastinales, on pense rarement à la surrénale; dans deux cas, cités par Dupuy, on avait pensé à une ectasie aortique, comme semblait le confirmer la présence à la radioscopie d'une ombre assez nettement circulaire occupant l'espace clair postérieur. Enfin, les métastases cérébrales auront souvent la symptomatologie fruste des tumeurs secondaires de l'encéphale.

Dans tous ces cas, la tumeur n'est souvent qu'une trouvaille d'autopsie. Néanmoins les épithéliomas de la cortico-surrénale sont remarquables par leur évolution métastatique d'emblée et en apparence primitive, et l'on devra y penser dans ce cas.

La *biopsie*, lorsqu'elle est praticable, peut poser certains

diagnostics histologiques. Nous les avons étudiés au chapitre de l'anatomie pathologique.

III. — *Cortico-surrénalome à forme hypotensive.*

Nous avons vu que cette hypertension était continue : Deux cas sont à considérer :

a) *Il y a une tumeur abdominale* : Dans ce cas, l'hypertension peut être rapportée à la présence d'une tumeur surrénale, en l'absence de lésions rénales ou autres susceptibles d'être responsables d'une telle hypertension. Le diagnostic se pose alors avec les médullo-surrénalomes, qui sont également responsables d'hypertension; celle-ci affecte alors un caractère paroxystique sur un fond de tension normale ou peu élevée.

b) *Il n'y a pas de tumeur abdominale* : Dans ce cas, l'hypertension solitaire n'a rien qui puisse la rattacher à une tumeur corticale, car l'hypertension d'origine cortico-surrénale n'offre aucun caractère spécial en dehors de sa permanence.

IV. — *Cortico-surrénalome avec syndrome d'insuffisance surrénale fruste.*

L'insuffisance surrénale aiguë est extrêmement rare, aussi le diagnostic avec la maladie d'Addison se posera peu, et ne pourra le plus souvent être résolu que lors d'une intervention chirurgicale ou à l'autopsie.

En général, nous avons vu qu'il s'agissait d'une insuffisance fruste où dominaient deux symptômes : l'asthénie et la pigmentation.

L'asthénie se voit au cours de toutes les néoplasies; mais ici elle est plus intense que dans les autres cancers.

La pigmentation devra être distinguée des autres mélanodermes. Dans la cirrhose pigmentaire, elle est moins foncée et plus rougeâtre; d'autre part, le foie est gros, et il y a glycosurie. Dans le paludisme, elle est uniforme et gris cendré.

Dans l'intoxication arsenicale, la pigmentation prédomine sur le tronc et la racine des membres. On éliminera encore la mélanodermie de la phtiriose, de la maladie de Recklinghausen, de la pellagre, de la syphilis secundo-tertiaire, etc., etc.

V. — *Pseudo-hermaphrodisme surrénal.*

Le diagnostic de cette forme est exceptionnel. C'est qu'en effet les tumeurs en cause sont généralement de petits adénomes qu'il est impossible de mettre en évidence par les moyens d'exploration clinique que nous avons indiqués. Pour affirmer le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme surrénal, il faut qu'il y ait coexistence d'une tumeur surrénale avec des caractères d'hermaphrodisme gynandroïde. Nous avons déjà étudié le diagnostic de la tumeur. Il est quelquefois difficile de distinguer un pseudo-hermaphrodite gynandroïde d'un pseudo-hermaphrodite androgynoïde. Nous savons que, dans le premier cas, il s'agit de femmes ayant des organes génitaux externes du type masculin. Dans le second cas, il s'agit d'individus hommes à apparence de femmes.

Dans les cas de pseudo-hermaphrodisme, la discrimination sexuelle peut être difficile. On peut hésiter entre la fillette à retard vulvo-vaginal, l'hypertrophie du clitoris et le garçon à double cryptorchidie et hypospade. Par la suite, les caractères s'accroissent. Dans certains cas, le toucher rectal permet de percevoir un utérus atrophié et de petits ovaires. Quelquefois, ces sujets ont des menstruations, que l'on prend souvent pour des hématuries, et celles-ci confirment le diagnostic de pseudo-hermaphrodite gynandroïde.

VI. — *Le virilisme surrénal.*

DIAGNOSTIC POSITIF.

Nous avons vu que les signes caractéristiques étaient, dans le sexe féminin : l'aménorrhée, l'adiposité, l'hirsutisme à

disposition masculine, l'évolution de l'habitus tout entier vers le type masculin, une hypertension artérielle notable dans la majorité des cas; une évolution en deux phases, d'abord augmentation de la force musculaire, puis asthénie progressive et cachexie.

Au point de vue biologique, dans les cas de virilisme surrénal, les examens des liquides de l'organisme donnent des résultats précieux, qui ont été confirmés par les observations de Morray, Graham, Simpson, Deleixhe, Broster et Gardner Hill, et bien d'autres encore.

L'examen cytologique du sang a montré quelquefois de la *polycythémie* : Frank rapporte le cas d'une malade présentant de l'obésité de la face et du tronc, de l'hirsutisme, de l'hypertension artérielle permanente, de l'aménorrhée, de la raréfaction osseuse, de la cyanose des extrémités avec de la polycythémie. L'autopsie montra un gros carcinome du cortex.

Zencker a également rapporté un cas de carcinome du cortex avec polycythémie (10.500.000 hématies) et une tension artérielle de 14,5-9,5 chez une femme de 33 ans présentant des signes de virilisme. Il cite deux autres cas.

L'examen chimique du sang révèle également des *troubles du métabolisme des hydrates de carbone*. Dans un cas d'Anderson, il s'agissait d'un homme de 33 ans qui avait des pertes de connaissance, de la diplopie avec amblyopie. Il présentait, d'autre part, de la confusion mentale et était affecté de furonculose. L'examen de la selle turcique aux rayons X était négative. A l'examen du fond d'œil, la papille se montrait pâle. La glycémie, qui était de 80 milligrammes au début, passa à 60 centigrammes, et le malade mourut dans le coma malgré l'ingestion de glucose et l'administration d'adrénaline. A l'autopsie, on trouva sur la surrénale gauche une tumeur de 8 centimètres de diamètre, et à droite une surrénale plus petite que normalement.

Ce cas d'insuffisance glycémique est unique. Généralement la tolérance pour le sucre diminue dans le cas de tumeur

surrénale, et il y a de la glycosurie fréquente et souvent importante par diminution du métabolisme des hydrates de carbone. Cette hyperglycémie est mise en évidence par l'épreuve de la glycosurie provoquée.

Dans le cas de tumeur virilisante de la surrénale, on observe encore dans le sang une augmentation du taux du potassium, du sodium, et du cholestérol.

Au point de vue biologique, les résultats les plus intéressants sont surtout fournis par la *recherche des hormones* dans le sang et les urines des malades atteints de tumeur corticale. Dans le sang, la cortine, que l'on dose par comparaison avec le taux de glutathion réduit (méthode de Tunneliff), se trouve augmentée.

Dans l'urine, Dingenaue et Laqueur ont eu dernièrement l'occasion de constater que l'hormone mâle était présente dans plusieurs cas de tumeur des surrénales. Ils citent ainsi trois cas :

Dans l'un, il s'agit d'une femme aménorrhéique depuis six mois : la barbe a fortement poussé et le poids considérablement augmenté. La pression du sang est de 17,5-10. A la palpation, on sent une tumeur dans l'abdomen à droite, et, à l'opération, on constate un cortico-surrénalome avec métastases du foie. Dans l'urine, on a trouvé plus de 11.000 unités internationales d'hormone mâle. L'urine recueillie quelques jours plus tard a donné des chiffres légèrement supérieurs. En outre, on a constaté 400 unités par litre d'hormone gonadotrope B.

Dans un deuxième cas, il s'agit d'une femme de 49 ans présentant également de l'hirsutisme par hypernéphrome. Dans l'urine, on retrouve 2.200 unités internationales d'hormone mâle; 400 unités d'œstrone et moins de 400 unités gonadotrope par litre d'urine.

La troisième observation concerne un homme, mais nous la citerons cependant. Il s'agit d'un individu de 34 ans dont l'urine contient 600 unités internationales d'hormone mâle et 1.000 unités internationales d'hormone femelle.

Dans ces trois cas, le diagnostic de tumeur surrénale a été vérifié à l'autopsie. Normalement, chez les hommes comme chez les femmes, l'urine contient, d'après les recherches de Dingenause et Laqueur, 40 à 50 unités internationales d'hormone mâle par litre. Chez les femmes normales, non gestantes, le nombre d'unités de substance œstrogène par litre d'urine atteint 20 à 100. Cette proportion s'élève au moment de la rupture du follicule, entre le quatorzième et le seizième jour après le début de la menstruation, à 300 et même 600 unités par litre. Chez l'homme, cette concentration n'est que de 60 à 70 unités.

Ces auteurs citent encore trois autres cas avec augmentation du taux des hormones dans l'urine ayant permis d'assurer le diagnostic des tumeurs des surrénales, que les phénomènes cliniques avaient fait soupçonner.

Il est possible que la substance ainsi isolée en cas de tumeur des surrénales soit analogue à l'adrénostérone, retrouvée par Reichstein dans les extraits de surrénales et douée de propriétés analogues à celles de l'androstérone, mais cinq fois plus faibles.

Frank, de son côté, rapporte également la très haute concentration de substance œstrogène dans l'urine de malades atteints de carcinomes de la cortico-surrénale à égalité avec celle des femmes enceintes.

Chez 13 malades ayant présenté un syndrome cortico-surrénal, Frank n'a trouvé de résultats négatifs que dans les cas d'adénome ou d'hyperplasie surrénale. Il en déduit que seuls les carcinomes de la cortico-surrénale augmentent l'accumulation de la substance œstrogène dans l'urine, et peuvent la porter à un taux de 1.000 à 100.000 unités-souris par litre d'urine avec des tests de grossesse négatifs.

Simpson a trouvé également un excès d'hormones mâles chez trois femmes présentant un syndrome cortico-surrénal et chez une pseudo-hermaphrodite.

L'apparition de ces hormones dans les urines en grande quantité, aussi bien chez l'homme que chez la femme après

la ménopause, serait, d'après les observations ci-dessus, suspecte de modification des cortico-surrénales.

Il est intéressant de noter la prompte disparition de l'hormone folliculaire dans l'urine peu de temps après l'extirpation de la tumeur. Mais la présence de ces hormones en telle quantité n'est pas pathognomonique des tumeurs surrénales, car elle existe également dans certaines tumeurs ovariennes telles que les arrhénoblastomes et les adénomes basophiles de la glande pituitaire. Quoi qu'il en soit, la coexistence de ces hormones dans les urines avec une tumeur abdominale paraît permettre de confirmer le diagnostic des tumeurs surrénales.

Diagnostic différentiel. — Diverses lésions endocriniennes sont capables de déclencher un syndrome de virilisme en dehors des tumeurs cortico-surrénales. Au premier rang, on trouve des *lésions ovariennes*. Normalement, chez la femme, les caractères sexuels secondaires et l'habitus féminin sont sous la dépendance de la sécrétion ovarienne. Si cette sécrétion est viciée directement ou indirectement, l'équilibre endocrinien est rompu, et un syndrome de virilisme apparaît. Cette éventualité peut se produire dans les cas suivants :

1° *Tumeurs à point de départ dans les cellules du corps jaune.* — Ce sont les lutéinomes. L'action virilisante de ces tumeurs est contestée, car les injections de Progestine n'ont jamais donné lieu à du virilisme.

2° *Tumeurs masculinisantes de l'ovaire.* — Ces tumeurs se développent au niveau du rete ovarii. R. Meyer les appelle les « *arrhénoblastomes* ». Elles ont été étudiées surtout en Amérique; et en France, Rouan vient de leur consacrer une thèse (thèse Bordeaux, 1939). Ces tumeurs agissent directement en sécrétant un excès d'hormone mâle vraie. Le virilisme qu'elles produisent est identique au virilisme surrénal; il s'accompagne comme lui d'aménorrhée, d'hirsutisme, à disposition masculine, d'obésité et de grosses modifications dans la sphère génitale, de même que dans le

psychisme. Cependant ce virilisme ne s'accompagne pas d'asthénie, ni d'hypertension, et les examens biologiques ne montrent pas de grandes modifications des constantes chimiques. On trouve dans les urines des quantités importantes d'hormone mâle, comme avec le cortico-surrénalome.

Ainsi ces syndromes sont bien ressemblants, et, seule, la présence d'une tumeur annexielle coexistant avec ces troubles permettra de poser le diagnostic d'arrhénoblastome.

3° *Tumeurs aberrantes de la cortico-surrénale développées au niveau de l'ovaire.* — Ces tumeurs provoquent des manifestations identiques à celles des cortico-surrénalomes primitifs, et leur diagnostic avec ceux-ci est impossible en l'absence de tumeur annexielle cliniquement perceptible.

Indépendamment des lésions ovariennes, les *lésions hypophysaires* sont susceptibles de produire également du virilisme chez la femme pubère. Ces cas sont beaucoup moins nombreux. Il peut s'agir de symptômes purement hypophysaires, où l'on trouve, soit des lésions des cellules éosinophiles, soit un adénome basophile (maladie de Cushing).

L'adénome hypophysaire basophile frappe surtout la femme entre 20 et 30 ans. Le début se fait par une obésité douloureuse, à distribution masculine, intéressant la face, le tronc, et la partie supérieure de l'abdomen; l'hirsutisme apparaît également. D'après Goldzieher et Koster, l'hirsutisme d'origine pituitaire offre des poils plus soyeux, prédominants sur les joues. De même que dans le virilisme surrénal, il y a de l'aménorrhée; des vergetures rose pourpre sur les seins, les épaules. On trouve également de l'hypertension artérielle, de l'hyperglycémie, de l'hypercalcémie, de l'ostéoporose, une augmentation du métabolisme basal.

Ce tableau clinique est assez constant et l'affection est progressive. Dans le cortico-surrénalome, le tableau clinique est moins constant et l'évolution plus rapide.

D'après la similitude des symptômes dans les deux syndromes, on conçoit la difficulté du diagnostic dans certains cas, en particulier, par l'absence de signes purs de participation hypophysaire, tels que l'acromégalie, ou des modifi-

cations de la selle turcique à la radiographie, ainsi que cela se produit pour certains adénomes basophiles très discrets.

Dans d'autres cas, enfin, le diagnostic est encore plus complexe du fait de la coexistence d'une hyperplasie des surrénales avec un adénome basophile. Cette hyperplasie étant peut-être provoquée par un excès d'hormone corticotrope.

Dans tous ces cas, la recherche des prolans dans les urines suivant la technique d'Asheim-Zondek pourra fournir un indice de la présence d'une tumeur hypophysaire. Néanmoins, d'après Cushing, le diagnostic différentiel entre virilisme surrénal et virilisme hypophysaire demeure pratiquement impossible en l'absence de tumeur associée à ces symptômes, et l'on ne peut conclure à l'origine surrénalienne d'un syndrome génito-surrénal que lorsqu'on est sûr de l'intégrité absolue de l'hypophyse.

Les lésions thyroïdiennes peuvent également s'accompagner de signes de virilisme tels que l'obésité, l'hypertrichose à distribution masculine et l'aménorrhée. Mais généralement ces cas s'accompagnent de signes d'hyperthyroïdie : corps thyroïde augmenté de volume, tachycardie, tremblements, etc. Aussi le diagnostic avec le virilisme surrénal est-il facile dans ces cas. Enfin, dans certains autres cas, le virilisme ne peut être rattaché à aucune lésion endocrinienne précise, et il faut, pour expliquer ces différents symptômes, évoquer une insuffisance pluriglandulaire, en particulier de l'hypophyse, des ovaires et de la thyroïde.

VII. — *Macrogénitosomie précoce.*

Cette forme, due au développement d'une tumeur cortico-surrénale chez le jeune garçon impubère, ne sera pas confondue avec le gigantisme hypophysaire, qui se manifeste par des signes d'acromégalisme, tels que l'accroissement excessif de la taille, des extrémités, et des signes de tumeur hypophysaire visibles à la radiographie de la selle turcique.

Les tumeurs de la glande pinéale sont susceptibles de donner un syndrome de macrogénitosomie précoce chez l'en-

fant mâle. Mais ce sont là des lésions exceptionnelles et, outre les manifestations génitales, il existe des signes d'hypertension intracrânienne : céphalées, vomissements, stase papillaire, hypertension du liquide céphalo-rachidien, dissociation albumino-cytologique.

VIII. — *Tumeur de la cortico-surrénale s'accompagnant de signes de féminisation chez l'homme adulte.*

La féminisation de l'homme adulte par le cortico-surrénalome ne sera pas confondue avec celle de l'insuffisance hypophysaire (syndrome de Froelich), celle-ci se manifeste par de la gynécomastie bilatérale et de l'atrophie testiculaire.

Cet état féminoïde se rencontre également dans l'insuffisance testiculaire postinfectieuse (syphilis, tuberculose, blennorrhagie, oreillons, etc.), et dans certaines tumeurs du testicule, telles que les chorio-épithéliomes. Enfin, dans un syndrome polyglandulaire que Gandy a appelé « l'infantilisme réversif », un adulte normal peut présenter à un moment de la vie une régression plus ou moins complète des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Les poils tombent, l'adiposité apparaît et prend un type féminin, le psychisme se modifie et devient quelque peu puéril. Selon Gandy, Belfield, Marañon, l'infantilisme régressif constitue un syndrome pluriglandulaire à forme génitale prédominante. L'hypophyse, la thyroïde, la surrénale, peuvent être également intéressées.

Dans notre cas personnel, les signes de féminisation étaient associés à l'hypertension artérielle ainsi qu'à une polyglobulie relative, étant donné la cachexie de l'individu, qui, quinze jours avant sa mort, avait près de 5 millions d'hématies. De notre observation et de la revue générale à laquelle nous nous sommes livrés il nous paraît résulter que l'association de l'hypertension artérielle et de la polycythémie même relative, avec un syndrome génital associé ou non à une tumeur abdominale décelable, doit plaider en faveur d'un cortico-surrénalome.

CHAPITRE V

PATHOGENIE

La pathogénie des diverses modifications produites dans l'organisme par les tumeurs de la corticale est rendue très difficile à expliquer par le peu de connaissances que nous possédons encore au sujet de la physiologie du cortex surrénal et de ses relations avec les autres glandes.

Le rôle du cortex surrénal est des plus importants. Il est vital, puisque l'animal privé de substance corticale meurt toujours. En plus de cette action vitale, le cortex sécrète une hormone dont l'action biologique est multiple :

- 1° action hyperglycémiante;
- 2° augmentation du chlore et du sodium plasmatique, diminution du potassium (Kendall);
- 3° augmentation du cholestérol sanguin;
- 4° augmentation du métabolisme basal;
- 5° rôle dans la synthèse du glutathion;
- 6° action antitoxique.

Au cours de ce chapitre nous aurons l'occasion d'étudier les relations du cortex avec les autres glandes. Nous exposerons les diverses hypothèses pathogéniques émises pour expliquer des faits souvent contradictoires. En particulier, nous tenterons d'expliquer tout d'abord la rareté de l'insuffisance surrénale au cours des néoplasies corticales, puis nous envisagerons le problème de l'hypertension au cours de ces tumeurs, et celui de la polycythémie; enfin, nous passerons en revue les solutions proposées au problème du virilisme surrénal et des modifications sexuelles chez l'homme dans les mêmes conditions.

A. — Hypertension artérielle.

Comment expliquer l'hypertension fréquemment signalée au cours de l'évolution des cortico-surrénalomes ? Ce fait n'a pas encore été expliqué d'une façon satisfaisante. On connaît bien le mécanisme de l'hypertension dans les cas de médullo-surrénalomes. Ceux-ci provoquent une sécrétion exagérée d'adrénaline, laquelle, d'après les travaux de Tournade et Chabrol, a, en même temps que d'autres facteurs, une action physiologique sur la régulation de la tension artérielle.

Pour certains auteurs (Oppenheimer et Fishberg), les tumeurs corticales, par leur contiguïté avec la médullaire, irriteraient celle-ci, qui, par suite d'excitations nerveuses, réagirait en sécrétant une quantité exagérée d'adrénaline, dont la conséquence est de produire l'hypertension. Cette pathogénie peut être acceptable lorsque la médullaire subsiste, mais elle est inadmissible lorsque la médullaire est inexistante, ainsi qu'il est fréquent.

Peut-être ces tumeurs hypertensives considérées comme dérivées de la corticale et décrites comme telles ne sont-elles, en réalité, que des tumeurs issues de la médullaire. C'est qu'en effet, dans le cas de tumeurs corticales atypiques, le diagnostic avec les tumeurs médullaires est souvent difficile. Quoi qu'il en soit, Lohéac, dans sa thèse, décrit formellement un cas de cortico-surrénalome malin avec hypertension et contenant dans son parenchyme une assez grande quantité d'adrénaline. Ce cas est unique, car, dans d'autres cas, il n'y avait que des traces indosables d'adrénaline. Cependant certains auteurs (Josué, Bloch, Abelous) ont affirmé la présence de faibles quantités d'adrénaline dans le cortex, lequel produirait l'adrénaline au même titre que la médullaire. Cette version n'a pas été contrôlée.

D'après Gaccio, il existerait des cellules chromaffines adrénalinogènes éparses dans le cortex et, d'autre part, une certaine quantité d'adrénaline diffuserait dans le cortex sous l'influence de la vaso-constriction des veines centrales de la médullaire.

Pour Azemar, la corticale serait indirectement adrénalino-gène, par suite des connexions trophiques existant entre la médullaire et la partie avoisinante du cortex (Cramer). La corticale fournirait ainsi des matériaux nécessaires à l'élaboration de l'adrénaline, et l'on conçoit qu'elle puisse avoir indirectement un rôle dans la genèse de l'hypertension par hyperproduction de ces matériaux.

Lohéac a démontré qu'il n'existait aucun rapport fixe entre le chiffre de la tension artérielle noté pendant la vie et le taux d'adrénaline trouvé dans les surrénales après la mort, et que certaines tumeurs hypertensives ne contiennent pas d'adrénaline, seulement quelques traces. En face de cette discordance, Langeron et Lohéac concluent ainsi :

« Faut-il en conclure que l'adrénaline ne joue aucun rôle dans l'hypertension ? Ce serait certainement prématuré, mais on peut dire, et nos autres constatations plaident dans le même sens, que certaines hypertensions se produisent en dehors de toute augmentation du taux de l'adrénaline surrénale et que, par conséquent, cette substance n'est pas nécessaire ou n'est pas la seule à assumer les variations pathologiques de la tension artérielle et, par extension, la régulation de la tension artérielle normale, ou bien ce qui agit physiologiquement est bien toujours l'adrénaline, mais sous une autre forme, non décelée par la méthode colorimétrique, pourrait n'être qu'un aspect de réserve ou de déchet de la véritable adrénaline physiologiquement active. Ou bien il existe autre chose que l'adrénaline que nous ne savons pas encore déceler. »

Le cortex a une action directe sur la fonction d'oxygénation du sang et, par conséquent, sur le nombre des hématies. On explique ainsi que le fœtus ait une hypertrophie marquée des surrénales avant l'établissement de la circulation pulmonaire.

Par analogie, on peut penser que la polycythémie observée au cours des cortico-surrénalomes est probablement en relation avec l'hyperplasie du cortex (Ch. D. Geschickter).

B. — Insuffisance surrénale.

Il est paradoxal de ne pas assister toujours à un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë lorsqu'il y a destruction massive des deux glandes par la néoplasie. Ce problème a suscité les solutions suivantes.

En premier lieu, on sait que l'expérimentation montre qu'une quantité minime de surrénale (le onzième du poids total de la glande) suffit à empêcher l'éclosion des accidents. En présence de glandes apparemment cancéreuses, il est toujours difficile d'affirmer qu'au sein de la masse néoplasique, il ne subsiste pas des parcelles de tissu glandulaire normal, suffisantes pour empêcher l'éclosion des accidents. Pour l'affirmer, il faudrait pratiquer des coupes sériees de la tumeur entière. D'autre part, il existe souvent des surrénales aberrantes ou accessoires capables de suppléer à la carence de la glande principale et de s'hypertrophier par compensation.

D'après la loi générale établie par Bard, les lésions néoplasiques de nature épithéliale posséderaient à l'état exagéré les propriétés sécrétoires des tissus dont ils sont issus, et, dans le cas de cortico-surrénalome, à la prolifération cellulaire due au développement de la tumeur correspondrait une hypersécrétion, tout comme l'adénome thyroïdien toxique provoque l'hyperthyroïdie. Mais cette théorie est infirmée par d'autres faits. Comme le font remarquer Carnot et Sezary, certains adénomes, et, en particulier, les adénomes de la corticale, peuvent s'accompagner d'une insuffisance fonctionnelle. Il en est de même dans les cas de cirrhose hépatique avec adénome et les cellules néoplasiques du pancréas par exemple ne manifestent pas d'activité trypsique. « Il faut penser, dit Pende, que la sécrétion néoplasique peut ne pas correspondre qualitativement à celle des cellules corticales normales. »

C. — Le virilisme surrénal.

Un premier problème se pose au sujet de la pathogénie de ce syndrome. En effet, il existe de nombreux cortico-surrénalomes sans manifestations génitales. Jusqu'à présent on n'avait pas pu s'expliquer cette dualité car les tumeurs, dans les cas qui s'accompagnent de virilisme, ne montraient aucune différence histologique avec celles des cas sans manifestations endocriniennes. Or, depuis les derniers travaux des auteurs américains, il est possible de rapporter ces différences cliniques à des différences histologiques.

Dans les cas de tumeurs non virilisantes, le type d'organisation cellulaire rappelant la zone fasciculée apparaît prédominant, avec très peu de zones ressemblant à la réticulée, et rarement des zones du type de la glomérulaire.

Dans les cas de tumeurs virilisantes, la ressemblance avec la zone réticulée est plus fréquente et quelques rares plages cellulaires rappellent la glomérulaire.

Ces variations apparentes des cellules de la tumeur offrent un intérêt spécial, en rapport avec les travaux de Brostner et Vines. Ceux-ci ont trouvé des granulations colorables en rouge vif par la fuschine dans les cellules des tumeurs virilisantes de la surrénale. Depuis, ces granulations fuschino-philes ont été trouvées également dans la zone réticulée de la surrénale normale. Il en résulte que, dans les tumeurs précédentes, l'hypertrophie cellulaire porte surtout sur la couche réticulée.

Goldzieher et Foster attirent l'attention sur l'importance de ces observations. Ils confirment que l'examen microscopique des surrénales, dans 5 cas d'hirsutisme avec obésité sans tumeur, montrait l'épaisseur anormale de la couche réticulée du cortex. Cette couche était aussi remarquable par la surabondance de corps cellulaires éosinophiles.

Brostner et Vines ont rassemblé de sources variées les éléments de 5 cas de carcinomes corticaux et signalé l'association de virilisme clinique avec la présence de granules

fuschinophiles dans les cellules tumorales. Ils attribuent la masculinisation de la femme à la présence de ces formations, bien qu'il n'existe pas encore de preuve que ces éléments soient l'hormone actuelle responsable de l'inversion sexuelle.

Avec le procédé trichrome de Masson, qui est identique au procédé à la fuschine, ces tumeurs montraient un degré relatif de réaction.

Nous avons recherché dans la tumeur de notre malade si les cellules néoplasiques ne contenaient pas les granulations fuschinophiles de Brostener et Vines. Ni le procédé au trichrome Masson, ni la fuschine n'ont révélé ces granulations. Notre tumeur n'étant pas virilisante, il semble bien que notre cas soit en accord avec les données pathogéniques énoncées ci-dessous.

L'importance de ces découvertes de la fonction de la couche réticulée des surrénales et de l'augmentation de granules fuschinophiles dans le cas d'hirsutisme est encore accrue depuis les expériences de Deansley et Withehead. Ceux-ci, chez la femelle impubère des rats, ont montré un élargissement de la couche réticulée de la corticale, et ils rattachent la présence de cette « zone X » aux relations du cortex surrénal avec les glandes génitales, car cette zone diminue avec l'âge.

Il est indubitable que certaines tumeurs de la corticale produisent du virilisme, ainsi que le prouvent l'évolution parallèle du virilisme de ces tumeurs et la guérison constatée dans quelques cas après leur ablation.

Mais ces tumeurs agissent-elles directement, isolément ou seulement sous l'influence ou par l'intermédiaire d'autres glandes ? Quelques auteurs, comme Ehrmann et Dikins, ont nié l'hypervirilisation corticale. La tumeur et ses prétendues manifestations seraient simplement le résultat d'une croissance excessive, véritable état gigantoïde. A cela, Marañon répond que cette croissance exagérée des tissus, localisée à ceux du type viril (clitoris, larynx, pilosité, etc.), « qu'est-ce, sinon de la virilisation ? »

D'autres auteurs se sont basés sur l'atrophie constante de l'ovaire pour voir dans l'hyperplasie cortico-surrénale une de ses conséquences. Quelques expériences, démontrant que l'extirpation de l'ovaire est suivie chez certains animaux d'une hyperplasie corticale, concorderaient avec cette interprétation. Mais ce qui prouve, dit Marañon, que les choses ne se passent pas ainsi en clinique humaine, c'est-à-dire que ce n'est pas l'atrophie de l'ovaire qui précède l'hyperplasie, c'est que :

1° Si l'hyperplasie cortico-surrénale était la conséquence de l'atrophie génitale, le phénomène s'observerait également dans l'un et l'autre sexe et non pas, comme il arrive en réalité, seulement dans le sexe féminin (cette assertion ne nous paraît pas toujours vérifiée, car nous avons vu qu'il existait des tumeurs corticales s'accompagnant d'atrophie testiculaire);

2° L'hypertrophie cortico-surrénale avec syndrome viril surviendrait aussi chez les femmes châtrées, et nous savons que cela n'arrive presque jamais;

3° En cas d'extirpation de la tumeur surrénale, le phénomène viril ne disparaîtrait pas si le phénomène ovarien en était le facteur primitif et essentiel. Il y a quelques exemples qui démontrent qu'il disparaît.

On a encore voulu voir dans l'hyperplasie surrénale le résultat d'une hypersécrétion d'hormone corticotrope par l'hypophyse. Cushing a attiré l'attention sur la possibilité de coexistence d'un adénome basophile de la pituitaire avec une hyperplasie de la cortico-surrénale dans certains cas de masculinisation. Pour cet auteur, l'hyperplasie cortico-surrénale serait probablement secondaire dans ces cas.

Il n'y a cependant apparemment pas de raison de croire que les tumeurs primitives de la surrénale, si leur évolution le permettait, ne soient pas capables de produire des modifications secondaires dans le lobe antérieur de la pituitaire dans le sens du basophilisme.

Un bon nombre de preuves cliniques et expérimentales

montrent l'étroite relation qui existe entre la glande surrénale et le lobe antérieur de la pituitaire. L'hypofonctionnement de celui-ci provoque de nombreuses manifestations survenant dans l'hypofonctionnement de celle-ci. Ces manifestations sont à la fois cliniques et expérimentales : hypoglycémie, hypersensibilité à l'insuline, tolérance aux hydrates de carbone accrue, abaissement de la tension artérielle, altération des fonctions génitales, émaciation, asthénie.

L'hypophysectomie provoque une atrophie du cortex surrénal, tandis que la surrénalectomie provoque une diminution de la capacité de stimulation des gonades par la pituitaire et certaines modifications microscopiques.

Les extraits et les greffes de la pituitaire produisent une hyperplasie du cortex. Mais certains auteurs prétendent avoir également provoqué l'hypertrophie de la pituitaire par des extraits corticaux. Dans la pathologie humaine, un adénome basophile de la pituitaire a pu être trouvé en même temps que l'hyperplasie, l'adénome et le carcinome du cortex. Ces faits prouvent bien que l'hyperplasie corticale est quelquefois secondaire à des lésions hypophysaires. Mais cette action est inconstante, car il existe des adénomes basophiles sans hypertrophie corticale et des tumeurs corticales sans lésions hypophysaires.

Il est donc bien établi que la glande surrénale exerce une action sur les gonades femelles. Toutes les recherches et les tentatives de préparations d'hormone virilisante à partir du cortex surrénal ont été négatives. Il existe cependant une synergie indéniable entre le cortex surrénal et les glandes génitales :

1° Identité d'origine embryologique aux dépens de l'épithélium cœlomique;

2° Identité de structure histologique entre les cellules lutéine du corps jaune, les cellules interstitielles du testicule et les spongiocytes de la corticale;

3° Sécrétion au niveau de ces formations de lipoides chimiquement semblables;

4° Accroissement du cortex au cours de la grossesse et à la suite de castration (Ronoir et Delille). Novak a observé également l'atrophie des glandes génitales par la double décapsulation chez de jeunes rats mâles et femelles. Bovin constata, chez une jeune fille dont les règles avaient cessé, le développement d'une tumeur surrénale, dont l'extirpation fut suivie d'un rétablissement de la menstruation.

Ces relations directes entre le cortex surrénal et les glandes génitales n'expliquent cependant pas le mécanisme de l'action virilogène corticale.

Krabbe rapporte l'apparition du virilisme chez la femme à une exagération de la sécrétion mâle se faisant au niveau de la tumeur elle-même.

D'après cet auteur, la glande sexuelle femelle serait hermaphrodite à l'origine. Tandis que le testicule se développe de bonne heure aux dépens d'un tissu indifférencié, l'ovaire passerait par un stade embryologique, au cours duquel la partie corticale peut être considérée comme femelle, et sa partie médullaire comme mâle. Durant le développement de la glande, la partie médullaire mâle régresse, mais auparavant elle se trouve à un certain stade en connexion intime avec l'ébauche de la cortico-surrénale. Par conséquent, chez le mâle, le développement de la glande sexuelle est purement testiculaire, tandis que chez l'embryon de la femelle existe un stade intermédiaire ovario-testiculaire. Par suite des connexions étroites existant à un moment donné entre la cortico-surrénale et la portion testiculaire de l'ovaire, il peut se faire que des éléments de cette portion soient absorbés par le tissu cortical. Les tumeurs corticales représenteraient alors des néoplasies développées aux dépens de ces inclusions testiculaires embryonnaires, et non aux dépens des cellules normales de la glande. Il en résulterait que les cellules tumorales sécrèteraient une hormone ayant la même action que l'hormone testiculaire. Ainsi s'expliquerait la production du virilisme chez la femme.

Les rapports embryologiques évidents qui existent entre

les deux tissus surrénal et testiculaire plaident en faveur de cette hypothèse, mais cette conception suggestive n'a pas été prouvée histologiquement.

D'après les auteurs allemands Schmidt et Strauss, la sécrétion surrénale exciterait globalement, et non d'une manière spécifique la sexualité; le virilisme apparaîtrait quand le soma excité a constitutionnellement une prédisposition viriloïde. Mais l'on peut répondre à cette théorie que, si l'anomalie ne dépendait pas de la tumeur, on ne constaterait pas en extirpant la tumeur le retour à l'état normal.

D'après Marañon, l'action virilisante de la surrénale aurait pour effet d'inhiber les fonctions ovariennes. En effet, les tumeurs surrénales s'accompagnent toujours d'atrophie ovarienne. Varaldo a provoqué l'atrophie ovarienne chez le cobaye en lui greffant de la glande surrénale. Jaffe et Marine, à leur tour, ont observé qu'inversement, en extirpant les surrénales, il se produit une augmentation du tissu interstitiel de l'ovaire.

Nous nous rallions volontiers à cette théorie pluriglandulaire. La plupart des glandes agissent synergiquement. Il est difficile de séparer leur action hormonale, et ce lien ne se montre peut-être, dans aucun autre secteur de l'économie, aussi nettement que dans la vie sexuelle. Ainsi, il est vraisemblable que l'hyperplasie surrénale provoque le virilisme pileaire chez la femme en inhibant l'ovaire.

Chez l'homme.

Il paraît encore plus difficile que chez la femme d'expliquer les modifications survenant dans les caractères sexuels.

Comment expliquer, en effet, qu'avant la puberté il se produise en quelque sorte de l'hypergénéralisme, et qu'après la puberté on puisse avoir, au contraire, des phénomènes de féminisation ? Il est admis aujourd'hui par tous les auteurs que la gonade est indifférenciée à ses débuts et contient en puissance les deux sexualités. Cette différenciation ne s'effectue jamais d'une manière absolue, et il subsiste des éléments

masculins dans l'ovaire et féminins dans le testicule. Cette aptitude bifonctionnelle latente des cellules serait susceptible de se manifester dans certaines conditions et de sécréter les hormones du sexe opposé. Cette coexistence des deux fonctions a pu être mise en évidence dans les cas d'hermaphrodisme chez l'homme et l'animal. Ainsi, toute gonade serait par conséquent un ovaire-testicule avec prédominance des éléments testiculaires chez le mâle et ovariens chez la femelle. La prédominance de sécrétion d'un des éléments déterminerait le sexe.

On peut reprendre ici la théorie des auteurs allemands selon laquelle certains somas auraient une prédisposition constitutionnelle à tendre vers un type sexuel différent du type actuel par suite du réveil de la sécrétion latente des éléments du sexe opposé présents dans la gonade considérée.

Dans ces conditions, la sécrétion surrénale dans le cas de néoplasie surrénale exercerait une « action hyperprotectrice », comme l'a soutenu Holban, « sur une tendance constitutionnelle sexuelle déjà orientée », en inhibant la fonction sexuelle prédominante.

Ainsi, chez la femme ayant une tendance viriloïde, l'inhibition s'exercerait vis-à-vis de la sécrétion ovarienne. Chez l'homme avant la puberté, il existe souvent une sorte d'état critique, appelé par Marañon « l'intersexualité fémininoïde de la puberté », et plus de 60 p. 100 des enfants présentent d'après cet auteur, au cours de la période pubérale, des symptômes parfois nets et parfois ébauchés de féminité. La tendance sexuelle de ces individus momentanément féminisés se fait donc vers le type masculin, qu'ils atteindront à la puberté. Aussi l'action hyperprotectrice de la surrénale va-t-elle s'exercer sur cette tendance en inhibant les facteurs féminisants et en permettant ainsi la puberté précoce. Enfin, chez l'homme adulte ayant une prédisposition somatique fémininoïde, la protection de la corticale va se manifester par l'inhibition des gonades masculines, et favoriser ainsi la féminisation.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

I. — *Traitement médical.*

Le traitement médical est le plus souvent impuissant dans les cas de cortico-surrénalome. Si l'extrait surrénal total agit temporairement contre l'asthénie, les autres signes ne sont jamais modifiés par les extraits opothérapiques et l'évolution de la tumeur est toujours fatale, sauf dans les cas d'adénome. Nous verrons cependant que le traitement médical peut être utile lorsqu'il est adjoint au traitement chirurgical.

La meilleure thérapeutique est réalisée par le traitement chirurgical et la radiothérapie.

II. — *Traitement chirurgical.*

Nous passerons tout d'abord en revue les résultats variables obtenus par l'ablation chirurgicale.

Lecène et Hartman (1904) indiquent une mortalité opératoire de 46,6 p. 100; Auvray (1912), 38 p. 100; Wendel, 50 p. 100. Dans tous ces cas, il s'agit de mort survenant dans les premières semaines qui suivirent l'opération. Danès, dans sa thèse, rapporte 13 cas opérés (10 épithéliomas et 3 adénomes) sur lesquels l'intervention réussit 8 fois. Sur ces 8 succès, il s'agissait de trois tumeurs bénignes et de 5 tumeur malignes; il en résulte donc 50 p. 100 de mortalité. Depuis cette date, on a pu recueillir 7 cas dans lesquels l'opération a entraîné la mort (cas de Auvray, Kennedy, Keyser, Fings, Hijmann, Schiff et Langeron).

En Amérique, Lukens, sur 40 cas opérés, rapporte 19 morts. Pratiquement la mortalité opératoire est encore ici de 50 p. 100. Dernièrement, Walters (1938), sur 8 interventions, ne compte qu'un décès post-opératoire. Il semble donc que le pronostic des interventions se soit amélioré depuis quelque temps.

D'après Walters, plusieurs facteurs expliqueraient la réduction de la mortalité post-opératoire. Ce serait d'abord une meilleure compréhension des troubles physiologiques consécutifs à l'ablation de presque toutes les tumeurs hyperplasiques du système endocrinien. D'autre part, une meilleure connaissance de la Maladie d'Addison avec, comme conséquence, des méthodes perfectionnées de traitement de l'insuffisance surrénale.

Il semble que l'ablation des tumeurs surrénales s'accompagne souvent d'insuffisance surrénale. On constate, en effet, après ces interventions, une hypertrophie compensatrice de la glande restante, mais cette compensation n'est pas immédiate, et, avant qu'elle s'établisse, il peut se produire des troubles d'insuffisance. Le trouble fondamental, consécutif à l'insuffisance dans ce cas, semble surtout se rapporter au métabolisme du sodium et du potassium. Ce trouble se manifeste dans le plasma sanguin par la diminution de la concentration des ions Na et Cl, et par une augmentation du potassium. C'est alors qu'intervient utilement le traitement médical. Il faudra prévoir les troubles d'insuffisance et surveiller étroitement leur apparition plus ou moins précoce. Cette carence se manifeste au début surtout par de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la fatigue, de l'insomnie, de l'apathie, de l'hypotension et du hoquet. On fera des analyses fréquentes du sang (sucre, urée, chlorures) et on prendra la tension artérielle toutes les quatre heures. L'insuffisance peut se manifester en moins de quelques heures après l'opération. Pour prévenir ces troubles, on fera prendre au malade du chlorure et du citrate de soude en quantité abondante et on lui fera tous les

jours des injections intraveineuses ou intramusculaires d'hormone cortico-surrénale (Walters).

Quelle est la qualité de cette guérison opératoire si chèrement obtenue ?

Dans les cas de pseudo-hermaphrodisme, les lésions anatomiques sont définitives.

Dans quelques cas de virilisme, la guérison est complète (cas de Collet, Elliot, Moggi, Thoronton). On assiste alors à la chute des poils, qui reprennent leur distribution féminine; cette chute est plus accusée à l'époque des menstruations. L'utérus, s'il était petit, reprend une taille normale, de même que les ovaires. On assiste au retour des menstruations et la grossesse est possible. Les seins récupèrent leur volume et leur fonction. La voix redevient progressivement normale. La malade perd sa graisse, le clitoris diminue lentement et retrouve sa taille normale. Mais c'est là un cas idéal rarement réalisé, et le retour à la féminité parfaite est plus ou moins complet.

D'autre part, ces succès ne sont pas toujours définitifs, et, dans les cas de tumeur maligne, on peut assister à des récides (cas de Mauclair et Thoronton).

Malgré la gravité du pronostic opératoire, l'intervention doit être conseillée, car l'évolution abandonnée à elle-même est toujours fatale. Déjà des progrès semblent avoir été faits dans la technique opératoire. L'association du traitement médical, dans certains cas, et la précocité du diagnostic par des tests biologiques et physiques donnent des résultats encourageants.

Les contre-indications opératoires sont : l'existence de métastases, l'atteinte bilatérale de la surrénale. Avant l'intervention, on devra s'assurer de l'intégrité fonctionnelle de l'autre rein, parce qu'on est amené souvent à enlever le rein avec la masse tumorale.

Signalons, enfin, que c'est la voie transpéritonéale qui a été le plus souvent utilisée en technique opératoire et donne les meilleurs résultats.

Pour suppléer à la déficience ovarienne, Jeanneney et Casaresco ont pratiqué la greffe ovarienne, qui peut être indiquée ici en cas d'insuffisance ovarienne persistante, malgré l'ablation de la tumeur. On pourra, d'autre part, stimuler la sécrétion ovarienne par des extraits ovariens totaux.

III. — *Radiothérapie.*

Cette méthode a été peu employée encore et ses résultats sont peu connus. Elle a été surtout utilisée dans les cas désespérés, et on pourra toujours l'appliquer, car elle est dépourvue de dangers.

Chauffard a vu, dans un cas, la tumeur diminuer de moitié et la malade s'améliorer au point de vue subjectif surtout. Dans un cas de Bortolotti, les poils du type masculin sont tombés, les poils normaux ont subsisté. Gold a réussi à guérir complètement et définitivement une tumeur surrénale jugée inopérable à l'exploration chirurgicale. Apert et Dubost ont rapporté la disparition complète d'une tumeur surrénale par la radiothérapie chez une jeune fille de 13 ans 1/2, dont les troubles disparurent complètement sans récurrence depuis.

Langeron et Desplats, Zimmermann et Cottennot, proposent des doses de 8 à 10 H administrées en une ou plusieurs séances, et la zone d'application des rayons s'étendrait sur un quadrilatère paravertébral, limité en haut par la II^e dorsale, en bas par la III^e lombaire.

CONCLUSIONS

I. — Les tumeurs cortico-surrénales peuvent survenir sans modifications endocriniennes.

II. — Les cortico-surrénalomes peuvent entraîner les modifications endocriniennes suivantes :

a) *Chez la femme :*

- pseudo-hermaphrodisme;
- développement précoce avec masculinisme chez l'enfant;
- hirsutisme, aménorrhée, adiposité, masculinisation des organes génitaux externes et atrophie des organes génitaux internes chez la femme adulte;
- un tableau imprécis avec adiposité après la ménopause.

b) *Chez l'homme :*

- syndrome de macrogénitosomie précoce avant la puberté;
- possibilité d'inversion sexuelle avec régression des caractères secondaires masculins et atrophie testiculaire chez l'homme adulte.

c) *Addisonisme dans les deux sexes.*

III. — L'hypertension, dans les cas de cortico-surrénalomes, est continue. Elle ne présente aucun caractère clinique spécial qui puisse la rattacher à ces tumeurs.

IV. — Au point de vue anatomo-pathologique, on distingue les cortico-surrénalomes bénins (hyperplasie et adénomes) et

des cortico-surrénales malins (épithéliomas typiques avec organoplasie et épithéliomas atypiques). Les tumeurs qui s'accompagnent de virilisme sont généralement malignes et présentent des cellules contenant d'abondantes granulations fuschinophiles, cellules rappelant celles de la couche réticulée de la surrénale normale. Les tumeurs non virilisantes ont des cellules du type spongiocytaire surtout.

V. — Les tumeurs surrénales peuvent être révélées par les rayons X après pneumopéritoine.

Le diagnostic peut être orienté vers ces tumeurs par la présence dans les urines de quantités importantes d'hormones mâles (test crête du chapon ou test du rat castré) et femelles (1.000 à 100.000 unités souris).

VI. — Les manifestations du virilisme ne peuvent être rapportées aux cortico-surrénales s'il n'y a pas une tumeur lombaire coexistante. D'autres tumeurs, en particulier, les arrhénoblastomes de l'ovaire et l'adénome basophile hypophysaire de Cushing, sont susceptibles, en effet, de produire des manifestations identiques.

Cependant, la coexistence d'hypertension continue et de polycythémie avec ces signes endocriniens est en faveur d'un cortico-surrénalome.

VII. — La multiplicité des théories, cherchant à expliquer les manifestations génitales des tumeurs corticales, prouve la difficulté du problème qui demeure obscur. Il est difficile, en effet, d'expliquer qu'une même cause produise des effets contraires : masculinisation dans un cas, féminisation dans l'autre.

Il a été impossible d'isoler une substance virilisante dans le cortex surrénal normal ou dans ses tumeurs. Il semble donc que l'action des tumeurs sur la sexualité soit indirecte et non spécifique. Les cortico-surrénales agiraient en inhibant les glandes sexuelles mâles ou femelles.

VIII. — L'intervention chirurgicale est seule capable d'arrêter l'évolution; le pronostic opératoire demeure très grave, mais il peut être amélioré par l'adjonction d'un traitement médical de l'insuffisance surrénale aiguë responsable, dans bien des cas, de collapsus post-opératoire.

La radiothérapie a été peu employée jusqu'ici. Dans certains cas, elle a pu donner d'heureux résultats, mais il serait encore prématuré de juger sa valeur thérapeutique.

L'ablation des tumeurs fait disparaître plus ou moins parfaitement les troubles endocriniens, et, dans certains cas, la guérison est complète.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et **mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.**

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Le Doyen,*
PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
R. DAMADE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 13 juillet 1939.
Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et THIERS. — Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique. *Bull. de l'Acad. de médecine*, 1921, t. 86, p. 51 à 56.
- ALCAY. — Tumeur de la glande surrénale avec tableau clinique du virilisme surrénal. Thèse Montpellier, 1921.
- ALEZAIS et PEYRON. — Dualité des tumeurs de la capsule surrénale. Assoc. française pour l'avancement des sciences, 1910.
- Histologie de cortico-surréalome accompagné de troubles du développement. Société de biologie, 1911.
- AMEUHLE. — Cancer des capsules surrénales. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1911, p. 135.
- APERT. — La ponction corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et les glandes génitales. *Presse médicale*, 1911, p. 865.
- AMBROIZIE et BAAR. — Macrogénitosomie. *Zeitschr. F. Kinderhick*, vol. XXVII, p. 135.
- ASKANAZY. — Die Zübel und ihre Tumoren in irhen funktionnellem Ein flurs. *Francfort Zeitung f. pathol.*, 1920, p. 29.
- ADAMS. — A case of precocious development associated with a tumour of the left suprarenal body. *Trans. path. Soc. London*, 1905, p. 209.
- AUVRAY. — Chirurgie et tumeurs surrénales. *Revue de gynécologie*, 1912, p. 373.
- A propos des tumeurs surrénales et de leur traitement. *Bulletin de l'Association de chirurgie de Paris*, 1914.
- Sur les tumeurs de la capsule surrénale. *Presse médicale*, 1914, p. 62.
- BURKE. — Tumeurs de la surrénale. *American Journ. Cancer*, févr. 1934.

- BAUER. — Differential diagnosis between interrenal and pituitary Basophilism. *Folia Medi.* 19 : 1345, 1351, oct. 1933.
- BUSSCHER (DE). — Métastase crânienne solitaire à évolution rapide dans l'épinéphrome. *Bruxelles médical*, 10 nov. 1935.
- BRAINE. — A propos de la nature histologique et de l'origine métastatique (tumeur maligne cortico-surrénale) de la lésion de l'extrémité supérieure de l'humérus, présentée à la séance du 28 nov. 1934. *Mémoire de l'Académie de chirurgie*, 28 déc. 1936.
- BALL, LOMBARD, RULLIER. — Epithélioma cortico-surrénal chez une vache. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 28 avril 1924.
- BLEICHER. — Base anatomique du radiodiagnostic des tumeurs surrénales. *Archives franco-belges de chirurgie*, févr. 1932.
- BOUCHUT, BARBIER, DECHAUME. — Cancer double des surrénales à métastases multiples. *Lyon médical*, 1924, p. 220.
- BRETON et LOOTEN. — Insuffisance surrénale par sarcome double des capsules surrénales. *Echo médical du Nord*, 1905, p. 1892.
- BROSTER, GARDNER HILL. — Syndrome surréno-génital associé à une hyperplasie cortico-surrénale. Résultat de l'extirpation unilatérale de la glande. *British Journal of Surgery*, avril 1932.
- BRIX. — De l'évolution des tumeurs propres des surrénales. Thèse de Paris, 1892.
- BULLOCH, SÉQUEIRA. — On the relation of the suprarenal capsules and the sexual organs. *Trans. of patho. Soc. of London*, 1905, p. 189.
- CARRIÈRE, DELÉADRE. — Sur un épithélioma atypique symétrique des surrénales. *Archives méd. expér.*, 1900.
- CAHILL. — Air injections to demonstrate adrenals by X rays. *J. Urologie*, 1935, 34 : 238-243.
- CAHILL, LOEB, KURZWK, STOUT, SMITH. — Tumeurs de la corticale surrénale. *Surg. gynec. and obstetr.*, n° 2, A, 15 févr. 1936.
- CECH (H.). — Hypertension obesity virilism and pseudo-hermaphrodisism caused by suprarenal tumour. *J. A. M. A.* 100 : 463, 466, 18 févr. 1933.

- CABOT. — Carcinome de la cortico-surrénale avec métastase. *New England Journal medical*, 246 : 23, 27, 7 janv. 1937.
- CARNOT, SAINT-GIRONS, TURQUETY. — Cancer des surrénales. *Archives de médecine expér. et anatomo-pathol.*, 1914, p. 422.
- CATTERI (S.). — Carcinome primitif de la capsule surrénale. Etude clinique et anatomo-pathologique. *Méd. prat.*, 1925, p. 316.
- CHAILLOUX. — Epithélioma des capsules surrénales avec noyau secondaire de la peau. *Bulletin Soc. anat.* Paris, 1897, p. 931.
- CHAVANNAZ, NADAL. — Cancer limité de la portion corticale de la surrénale droite avec généralisation hépatique. *Gaz. hebd. Soc. méd. Bordeaux*, 1920, p. 502.
- CHRYSSOULIS. — Les métastases orbitaires des tumeurs malignes de la surrénale. Thèse de Lyon, 1924.
- COLCOTT FOX. — A case of primary sarcom of the left suprarenal capsule with extensive thrombosis of the vena cava in a child. *Trans. of patho. Soc. of London*, 1885, p. 460.
- COOPER. — Le diagnostic des tumeurs surrénales. *British med. J.*, 4 avril 1904.
- DANÈS. — Contribution à l'étude du syndrome génito-surrénal. Thèse Lille, 1929.
- DEVIC, DECHAUME. — Deux cas de cancer de la surrénale à manifestation cérébrale. *Journal de médecine de Lyon*, 1924, p. 397.
- DONALDSON. — Carcinome primaire de la surrénale. Rapport d'un cas. *Amer. Journal of cancer*, mai 1935.
- DECHERF. — Epithélioma de la surrénale. Soc. de chirurgie, Lyon, 27 avril 1933.
- DUBOST, APERT. — Tumeurs cortico-surrénales. Radiothérapie. Soc. médic. des Hôpitaux de Paris, 4 nov. 1932.
- DUPUY. — Les métastases dans les cancers primitifs de la capsule surrénale. Thèse Lyon, 1928.
- DINGENAUSE, LAQUEUR. — La présence de quantité anormalement grande d'hormones mâles (hormones de croissance de la crête) dans l'urine de malades présentant une tumeur des surrénales. *Presse médicale*, n° 17, 1^{er} mars 1939.

- ELLIOTT. — Virilisme cortico-surrénal. Guérison après extirpation de la tumeur. *Anat. Journ. of med.*, Oxford, 1914.
- ENGELHARDT. — Ueber einen Fall pseudo-hermaphrodisus fémininus mit carcinoma utéri. *Monatschrift für Geburtshulfe*, vol. XXII, p. 729.
- ESTAPÉ, ELGADO CORRÉA. — Pseudo-hermaphrodisme. Cas de syndrome génito-surrénal. *Archives lat. améric. de pédiatrie*, 23 déc. 1930, p. 949-926.
- EISENDRATH. — Deux cas opérés de tumeurs de la capsule surrénale. *Journal d'urologie*, n° 3, 1935.
- FENBLATT. — Carcinome du cortex surrénal avec virilisme. *Archives of inter. medec.*, oct. 1926, p. 489.
- FIGIBERT. — Beiträge zur Kenntniss der Weiblichen Scheingewitterhums. *Virchow's Archiv*, CLXXXI.
- FILIPPELLA. — Contributo allo studio dei tumosi primari della capsula surrenali. *Policlin. Roma*, 1924, p. 449.
- FONT. — Les néoplasies des capsules surrénales et la doctrine du dualisme surrénal. Thèse de Montpellier, 1911.
- FARIC. — Etude clinique des cortico-surrénalomes malins. Thèse Lyon, 1937.
- FRANK. — A suggested test for cortical adrenal carcinoma. *J. of American med. Assoc.*, 1937, 109-1021.
- GAILLARD, GAWADIAS. — Insuffisance surrénale aiguë au cours d'un cancer surrénal primitif unilatéral. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1908, p. 32.
- GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal. Thèse Paris, 1911.
- GARDÈRE, CHANALEITTE. — Syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. *Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon*, 28 juin 1932.
- GAUDON. — L'hépernéphrome métastatique. Thèse Lyon, 1926.
- GESCHICKTER. — Tumeurs de la glande surrénale. *Archives of pathol.*, n° 6, juin 1933; *The Amer. Journ. of cancer*, janv. 1935.
- GILFORT. — A condition of united premature and immature development. *Medico-surgical transac.*, 1896.
- GLASER (E.) et HAEMPEL (O.). — Ueber Hormonbefunde bei einer virilisierenden ovarialgeschwulst. *Klin. Woch.*, 12 juin 1937, 858.

- GOUPIL. — Contribution à l'étude des tumeurs des glandes surrénales. Thèse Paris, 1907.
- GORDON, BROWDER. — Precocious puberty with suprarenal carcinoma in boy three years of age. *Endocrinology*, juill.-août 1924, p. 265.
- GRAVIER, BERNHEIM. — Cancer bilatéral des glandes surrénales avec généralisation médiastinale et syphilis pulmonaire concomitante. *Lyon méd.*, 1924, p. 223.
- GRAVIER et PAUPER-RAVAULT. — Cancer bilatéral des capsules surrénales à symptomatologie médiastinale. *Lyon méd.*, 1926, p. 165.
- GRYNFELT, RIMBAUD. — Etude histologique d'un adénome cortical des capsules surrénales. Assoc. franç. pour l'étude du cancer, 21 nov. 1932.
- GLYNN. — The adrenal cortex, its rests an the tumours. *Quart. Journ. med.*, 1912.
- GOLD. — Roentgen irradiations of suprarenal tumours in masculin hermaphroditism. *Arch. f. Klin. chirurgial*, 158 : 500, 508, 1930.
- GROSS. — Contribution à l'étude des tumeurs de la surrénale. Thèse de Lausanne, 1933.
- GOORMAGHTIGH. — Tumeurs de la surrénale provoquant du virilisme. Cas chez un enfant de 6 ans. *Revue belge. Sc. méd.*, 6 : 362, 369, mai 1934.
- HERLANT. — Les adénomes de la corticale surrénale. Soc. clinique des Hôp. de Bruxelles; *Bruxelles médical*, n° 32, 6 juin 1937.
- Les adénomes de la corticale surrénale. *Le Scalpel*, n° 35, 28 août 1937.
- HARE, ROOS, CROOKE. — Carcinoma de la cortico-surrénale accompagné d'un syndrome pituitaire basophile de Cushing. *The Lancet*, 2 juill. 1935; *Presse médicale*, 2 déc. 1935.
- HARTMANN, LECÈNE. — Travaux de chirurgie anatomo-clinique, 1904.
- HARTMANN, PEYRON. — *Bulletin de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1920, p. 5.

- HENYER, LHERMITTE, DE MARTEL, Mlle VOGT. — Un cas de macrogénitosomie précoce lié à un épendymogliome de la région mamillo-tubérale. *Revue neurologique*, 1931, p. 194.
- HEPPNER. — Ueber den wahren Hermaphroditismus beim menschen. *Arch. für Anatomie*, 1870, p. 679.
- HOLMÈS. — A case of virilism-associated with a suprarenal tumor, recovery after its removal. *Quart. Journal of Med. Oxford*, 1923.
- JEANNENEY et LE CALVEZ. — Du virilisme. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 19 mars 1938.
- JOSÉPHON. — Syndrome de la corticale surrénale dans un cas de tumeur d'une glande surrénale accessoire. *Acta medica scandinavica*, 16 oct. 1936, p. 385.
- KARAKASCHEFF. — Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. *Beiträge von path. Anatomie von Ziegler*, 1904, p. 40.
- KOLODNY. — Suprarenal virilism in Woman. *S. A. M. A.*, 102 : 925-926, 24 mars 1934.
- KENNEDY, LISTER. — Un cas de suprarénal hypernéphrome. *The Lancet*, 1924, p. 149.
- KEYSER, WALTERS. — Cancer surrénal à manifestations endocrines rares. *Journ. Ann. méd. Assist. Chicago*, 1924, 7, LXXXII, p. 87.
- KIAZIN (Ismaïl). — Syndrome d'hirsutisme déterminé par une tumeur surrénale. *Presse médicale*, 1930, p. 302.
- KOECHLIN. — Virilisme pileaire chez la femme. Thèse de Paris, 1921.
- KRABBE. — Les tumeurs de l'écorce surrénale dans leurs rapports avec le pseudo-hermaphrodisme. *Revue fr. d'endocrinologie*, 1924, p. 143.
- The relation between the adrenal cortex and sexual development. *New-York. M. J.*, 114 : 4, 1921.
- KROKIEWITCH. — Ueber den wahren Hermaphroditismus beim Menschen. *Virchow's Archiv*, CXLVI, p. 525.
- KEPLER, WALTMAN. — Tumeurs de la corticale surrénale et leur traitement. *Ann. of Surgery*, vol. 107, n° 6, juin 1938; *Presse médicale*, n° 94, 23 nov. 1938, p. 189; *Journal de chirurgie*, t. 52, n° 6, déc. 1938, p. 823-824.

- LECÈNE et POULIOT. — Carcinome de la surrénale droite avec métastases. *Bulletin Soc. anat. Paris*, 1900.
- LESCHER, ROLLSMITH. — Rapport d'un cas de carcinome du cortex surrénal avec syndrome de Cushing. *Procced. of Roy. Soc. of med. London*, febr. 1934.
- LÉVY, SIMPSON. — Aspects cliniques et pathologiques des tumeurs de la surrénale. *Procced. Roy. Soc. med.*, 27 : 383-387, febr. 1934.
- LANGERON, DANÈS. — Epithélioma cortico-surrénal. Virilisme et hirsutisme. Localisation par le pneumo-péritoine et extirpation chirurgicale. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, mars 1929.
- LANGERON, DELCOURT. — Hypertension artérielle et défaillance cardiaque, coexistence d'une tumeur maligne des deux surrénales et d'un cancer de l'œsophage. *Arch. des maladies du cœur*, 1928, n° 1.
- LANGERON, LOHÉAC. — Les formes cliniques des tumeurs malignes primitives des capsules surrénales. *Annales de médecine*, oct. 1928, p. 249.
- LAMY, ARNAULD, BERTHET. — Un cas de surrénalome à symptomatologie cérébrale. *Lyon médical*, 1934, p. 205.
- LECÈNE, WOLFORM. — Cancer du rein, de la glande surrénale, des voies urinaires. *Bibliothèque du Cancer*, 1923.
- LAEDERICH, MAMOU, BEAUCHESNE. — Sclérodermie bronzée cachectisante. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1932, p. 1652.
- LEENHARD, CHAPTAL, GUIBERT, MAS. — Tumeurs de la surrénale. Société des Sciences médicales et Biol. de Montpellier, juill. 1931.
- LABBÉ, AZERAD, VIOLLE. — Adénome surrénalien et hypertension paroxystique. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1929, p. 952.
- LEREBOULET. — Epiphyses et syndromes épiphysaires chez l'enfant. *Arch. des maladies des enfants*, nov. 1923, p. 649.
- LINSER. — Ueber Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperswachstum besonders Riesenswuchs. *Beits für Klinchirurgie*, 1903, p. 282.

- LISSEK. — Un cas de tumeur cortico-surrénale provoquant de la gynécomastie avec lactation chez l'homme adulte. *Endocrinology*, t. XX, p. 567-569, juill. 1936.
- MARANON. — L'évolution de la sexualité et les états intersexuels.
- MARTIN, DECHAUME. — Tumeurs primitives de la surrénale. Deux cas de cortico-surrénalomes malins. *Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1924, p. 136.
- MASSON. — Diagnostic de lab. Collection Sergent.
- MATHIAS. — Tumeur cortico-surrénale avec retentissement sur le développement du corps. *Virchow's Archiv*, 1927.
- MAUCLAIRE. — Tumeur de la couche corticale de la capsule surrénale droite observée chez une femme, et ayant provoqué l'habitue masculin. *Bull. Soc. chirurgie de Paris*, 1920, p. 709.
- Un cas de virilisme cortico-surrénal. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1920, p. 07.
- MERHEL, LEFEBVRE. — Epithélioma de la glande surrénale. *Presse médicale*, 1921, p. 608.
- Librairie Gallimard, 1931, Paris.
- MONTPELLIER, NYKA. — Le cortico-surrénalome et sa distinction avec le médullo-surrénalome chez le cheval. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, déc. 1928.
- MOUISSET, CHALIER. — Cancer primitif et bilatéral des capsules surrénales. *Revue de méd.*, 1911, p. 690.
- MURRAY, SIMPSON. — A case of virilism due to adrenal cortical hypernephroma, recovery after removal of growth. *The Lancet*, 8 déc. 1927, p. 743.
- NÉGRÉANU. — Les tumeurs primitives cortico-surrénales. *Avenir médical*, n° 9, nov. 1936.
- OGSTON. — Ein Beitrag zur Kasuistik abnormer Entwicklung. *Obst. Journ. für Pediatrie*, 1872, p. 18.
- OMBRÉDANNE. — Un hermaphrodite ginandroïde parfait. *Presse médicale*, 1933, p. 417.
- OPPENHEIM, FISHBERG. — The association of hypertension with suprarenal tumors. *Arch. of inter. med. Chicago*, 1924, t. 34, p. 631.

- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, DELAFONTAINE, JOUVEAU, DUBREUIL. — Tumeur surrénale avec hirsutisme, aménorrhée, glycosurie, hypertension. Diagnostic confirmé par la radiologie. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1923, p. 74; *Bulletin médical des Hôpitaux de Paris*, 6 févr. 1933, p. 49; 3 avril 1933.
- PAVIOT, MARTIN, DECHAUME. — Quelques cas de tumeurs primitives de la surrénale. Considérations anatomo-pathologiques. *Lyon médical*, 1924, p. 255.
- PETIT. — Le cerveau et l'appareil surrénal. Thèse Montpellier, 1911.
- PILLIET. — *Bulletin de la Société anat.*, 1888, p. 716.
- PORAK. — Les syndromes endocriniens.
- PUECH, RIMBAUD, DUFOIX. — Insuffisance surrénale aiguë. *Soc. méd. des Hôpitaux de Montpellier*, févr. 1932.
- PUIG. — Cortico-surrénalomes malins avec métastases multiples et fièvre ondulante. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1937.
- PUGH. — Primary bilatéral carcinoma. *Internat. clin.*, 2 : 153-157, juin 1932.
- POTTER. — Syndrome cortical. Cas avec hirsutisme et virilisme. *West. Journ. Surgery*, 43 : 249-254, mai 1937.
- PITROFLY, SZABO. — Les tumeurs de la corticale des glandes surrénales liées aux modifications des caractères sexuels secondaires. *Arch. für Klin. Chir.*, 20 févr. 1935.
- POURQUÉ. — Contribution à l'étude des tumeurs primitives cortico-surrénales. Thèse Paris, 1937.
- QUIEROZ (DE). — Genito-suprarenal syndrom with virilism and pseudo-hermaphrodisim. *Sao Paulo med.*, 1 : 127-161, sept. 1933.
- RAMIK. — Suprarenal-cortical syndrom and basophilism pituitary. *Med. Clin. North-America*, 18 : 141-422, sept. 1934.
- ROUX-BERGER, NAULLEAU, CONTIADES. — Cortico-surrénalome malin. Aortographie. Exérèse. Guérison opératoire. *Bull. et mém. de la Soc. de chir.*, n° 19, 9 juin 1934. Séance du 30 mai.
- RIMBAUD. — Syndrome addisonien. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 1933, p. 404.

- RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie.
- ROBERT. — Cancer primitif de la capsule surrénale. Thèse Lyon, 1898.
- ROCGAVILLA. — Hypernéphrome malin bilatéral des glandes surrénales. *Arch. méd. exp. et anat. path.*, 1911, p. 456.
- ROLLET-COLRAT. — Les métastases orbitaires des tumeurs surrénales. *Arch. opht. Paris*, 1924, p. 583.
- ROLLET-COLRAT, TROSSAT. — Généralisation orbitaire d'un cancer bilatéral des capsules surrénales. *Lyon méd.*, 1924, p. 667.
- ROLLESTON. — *London medical Journal*, 1925, t. 30, p. 105.
- ROUSSY-LEROUX. — Epithéliomas des surrénales. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1920, p. 289.
- RISER. — Excision d'une tumeur de la surrénale (adénome) dans un cas de puberté précoce chez un enfant de 5 ans. *Trans. A. Ameri. Physicians*, 48 : 224-235, 1933.
- ROWERTREE. — Tumors of the suprarenal glands. *Procced. meeting mayo. clinic. Rochester*, 9 sept. 1931, n° 36.
- ROSENBERG. — Adénome de la surrénale associé à une tumeur de Grawitz du rein. *Journ. of urol.*, n° 3, sept. 1937; n° 3, mars 1938.
- SACHS. — Hypergénitalisme dû à une tumeur surrénale. *Arch. für Kinderheilk*, 5 avril 1924.
- SÉZARY. — Pathologie de la glande pinéale. *Traité de méd.*, t. VIII.
- SÉZARY et LEMEN. — Radiodiagnostic d'une tumeur surrénale dans un cas d'hirsutisme. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 28 déc. 1923.
- SHEN. — Contribution à l'étude de quelques syndromes surrénaux. Thèse Bordeaux, 1919.
- SIMPSON (S. L.) et JOLL (C. A.). — Féminisation chez un homme adulte avec un cancer du cortex surrénalien. *Endocrinology*, mai 1938, t. XXII, p. 595-604.
- SORREL. — Un macrogénitosome gynandre. *Presse méd.*, 1935, p. 942.
- SPANGENBERG. — El síndrome de Addisonen con cancer de laz suprérenales. *Pressa med. Argentina*, 15 : 504-509, sept. 1928.

- SPASSOWITCH. — Formes cliniques des tumeurs surrénales. Thèse Lyon, 1924.
- STEVENS. — Tumeurs malignes de la surrénale. *The Journal of the American Medical Association Chicago*, t. LXXX, n° 3, 20 janv. 1923; *Presse médicale*, 1923, p. 14.
- SVAB. — Tumeur d'une surrénale avec nécrose hémorragique de l'antre. *Casopis lek. cesk.*, 1^{er} oct. 1937, p. 1668.
- SHALLOW. — Tumeur surrénale déterminant un syndrome d'Achard Thiers. *Annals of Surgery*, n° 2, août 1933.
- SPENCE. — Syndrome génito-surrénal et tumeurs des surrénales. *The British medical Journal*, n° 3971, 13 févr. 1937, p. 338.
- TAVERNIER, GAUDON, POUZET. — Forme métastatique d'un cancer de la cortico-surrénale. *Lyon médical*, 1926, p. 255.
- THOMAS, SCHAEFFER. — Un cas de macrogénitosomie précoce avec hydrocéphalie. *Revue neurologique*, 5 nov. 1931.
- TILESTON, WOLLBACH. — Tumeurs primitives de la glande surrénale chez l'enfant. *Am. Journ. med.*, 8, 1908.
- TOURNEUX. — Noyau cortical surrénalien aberrant dans un mésosalpinx. *Bull. et mém. de la Soc. anat. de Paris*, 1923, p. 310.
- TRÉMOLIÈRES, TARDIEU. — Cancer aigu généralisé d'origine cortico-surrénalienne à forme septicémique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 28 avril 1930, p. 710.
- TROISIER. — Cancer primitif de la capsule surrénale gauche avec propagation au canal thoracique, lymphangite pulmonaire généralisée, adénopathie susclaviculaire. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, mars 1890.
- VEDEL, PUECH, PAGÈS. — Carcinome bilatéral des surrénales, métastases multiples. *Montpellier méd.*, 1924, p. 501.
- VENIN. — Tumeur de la glande surrénale à évolution maligne. Extirpation. Guérison opératoire. *Bull. Soc. chir. Paris*, 1913, p. 1764.
- VOLHARD. — Mohr and Staehelin's handbuch inneren medezin. Berlin, 1918, t. 3, p. 1291.

- WEBER. — Cutaneous striae, purpura, High blood pressure, amenorrhœa and obesity. *British Journal of dermatology* London, 1926, p. 1-19.
- WEINBERG, TURQUETY. — *Bulletin de la Société anatomique de Paris*, 1897.
- WINCKEL. — Virilisme causé par une tumeur corticale de la surrénale. *Deutsch. Arch. für Klinische medezin*, 1^{er} déc. 1928.
- WOOLHARD. — Discussion sur les tumeurs surrénale et pituitaire. Leurs rapports avec les constatations expérimentales. *Procced. Roy. Soc. of med. London*, janv. 1934, 17 : p. 271-275.
- WALTERS, WILDER, KEPLER. — Syndrome cortico-surrénal, cas avec succès opératoire. *Procc. Staff. med. mayo. clini.*, 9 : 400-407, juill. 1934.
- Syndrome cortical. 10 cas. *Ann. Surgery*, 100 : 660-668, oct. 1934.
- WOLLESTEIN. — Tumeurs de la surrénale. *Internat. Soc. med. and Surgery*, 47 : 87-88, févr. 1934.

